

J. D. Möller
Mikroskop-Institut
Wedel i. Holstein.

50-

Einführung in das Studium
der
Bakteriologie

mit besonderer Berücksichtigung
der
mikroskopischen Technik.

Für Ärzte und Studierende der Medicin

bearbeitet von

Dr. Carl Günther,

Geheimem Medicinalrat, a. o. Professor der Hygiene an der Universität,
Vorsteher der Kgl. Prüfungsanstalt für Wasserversorgung und Abwässerbeseitigung zu Berlin.

Sechste, vermehrte und verbesserte Auflage.

Mit 93 vom Verfasser hergestellten Photogrammen.

LEIPZIG.

Verlag von Georg Thieme.

1906.

Alle Rechte vorbehalten.

Druck von Fischer & Wittig in Leipzig.

Vorwort.

Mit der Herausgabe der vorliegenden sechsten Auflage seines Buches verbindet der Verfasser — wie es auch bei den früheren Auflagen* der Fall war — die Absicht, dem Mediciner, und zwar dem Studierenden ebenso wie dem Arzte, eine kurzgefasste, das Wesentliche vollständig bringende Einführung in das praktische Studium der Bakterienwissenschaft zu geben; der Wissenschaft, mit welcher fast jeder einzelne Zweig der Medicin mehr oder weniger nahe Berührungspunkte besitzt, und deren Bedeutung für die Medicin ständig im Wachsen begriffen ist.

Wie in den früheren Auflagen, so hat auch in der jetzigen die mikroskopische Technik besondere Berücksichtigung gefunden; lehrt doch die Erfahrung, wie viel Mühe dem Anfänger speciell der Gebrauch des Mikroskopes, und zwar gerade die elementare, manuelle Technik, macht.

Die neue Auflage ist gegen die vorige nicht unwesentlich verändert. Der Text ist sorgfältig revidiert worden; eine Reihe von Abschnitten sind von Grund aus umgearbeitet, andere neu eingefügt worden. Eine erhebliche Erweiterung des Umfanges des Buches hat sich dabei nicht vermeiden lassen.

Bei der Revision der photographischen Tafeln hat der Verfasser Veranlassung gefunden, von den 90 Photogrammen der fünften Auflage 16 wegzulassen; dafür sind 19 neue Photogramme zugefügt worden,

* Die erste Auflage erschien im Juli 1890, die zweite im März 1891, die dritte im August 1893, die vierte im August 1895, die fünfte im Januar 1898. Von den letzteren beiden erschienen 1897 bzw. 1899 Übersetzungen in russischer Sprache, besorgt durch Herrn Dr. med. P. K. Haller in Saratow. Die fünfte Auflage wurde durch Herrn Dr. Fr. Marino in das Italienische übertragen (erschienen 1902).

so dass der gegenwärtigen Auflage 93 Photogramme beigegeben werden ; von diesen sind 90 in Lichtdruck, 3 in Autotypie reproducirt. Die den Photogrammen zu Grunde liegenden Aufnahmen stellte der Verfasser zum allergrössten Teile nach eigenen Präparaten her.

Auf p. XII finden sich eine Reihe von Druckfehlern etc. aufgeführt. Die entsprechenden Stellen wolle man vor dem Gebrauche des Buches berichtigen.

Berlin, im December 1905.

Dr. Carl Günther.

Inhalts-Übersicht.

	Seite
Einleitung	1
A. Allgemeines	5
I. Allgemeine Morphologie und Systematik der Bakterien	7
II. Allgemeine Lebensbedingungen der Bakterien. Desinfektion. Sterilisation. Antiseptik. Aseptik	27
III. Allgemeine Lebensäusserungen der Bakterien	74
IV. Allgemeine Methodik der Bakterienbeobachtung	91
1. Die Ausrüstung des mikroskopischen Arbeitstisches	91
2. Beobachtung der Bakterien im lebenden Zustande. Der hängende Tropfen. Wirkungsweise des Abbeschen Beleuchtungsapparates	98
3. Das gefärbte Deckglas-Trockenpräparat. Die Anilinfarben. Das Princip der maximalen Beleuchtung. Geisselfärbung	108
4. Beobachtung der Bakterien in Schnitten. Allgemeines über Schnittbehandlung	142
5. Allgemeines über Färbung und Entfärbung. Leicht und schwer färbbare und entfärbbare Objekte. Sporenfärbung	154
6. Die Gramsche Methode der Kernentfärbung	171
V. Allgemeine Methodik der Bakterienzüchtung	183
1. Einleitendes	183
2. Die Darstellung der wichtigsten bakteriologischen Nährböden. Nährgelatine, Nähragar, Nährbouillon, Blutserum, Kartoffel, Ei, Brotbrei etc.	188
3. Die wichtigsten Methoden der Bakterienkultur	217
4. Anhang: Die Methoden der bakteriologischen Luft-, Wasser- und Boden-Untersuchung und ihre wichtigsten Ergebnisse	264
a. Luftuntersuchung	264
b. Wasseruntersuchung	270
c. Bodenuntersuchung	290
B. Die Bakterien als Krankheitserreger	295
I. Einleitendes	297
Infektionskrankheiten. Nachweis der Krankheitserreger. Infektivität und Contagiosität. Natürliche und künstliche Infektion. Infektion und Intoxikation	297

Immunität. Künstliche Immunisierung durch abgeschwächte Krankheitserreger. Hypothesen bezüglich des Zustandekommens der Immunität hierbei; Phagocytentheorie. Künstliche Immunisierung auf chemischem Wege	319
Baktericide Eigenschaften normalen Blutes; Alexine. Hämolytische, leukocide sowie Blutkörperchen agglutinierende Eigenschaften normalen Blutserums	330
Immunisierende Eigenschaften des Blutserums bei erworbener Immunität; Behring'sches Gesetz. Antitoxine. Blutserumtherapie. Künstliche Antihämolsine, Antileukocidin. Antisera bei septicaemischen Infektionen, bei Infektionen durch unbekannte Erreger. Gewinnung des Serums. Immunitätsgrad des blutliefernden Tieres. Wertbestimmung des Immunserums. Veränderlichkeit der Giftlösungen. Gegenseitige Beeinflussung von Gift und Antitoxin. Reindarstellung der Antitoxine. Ausscheidung, Vererbung der Antitoxine. Immunität und Resistenz. Lokale Immunität. Bindung von Tetanusgift etc. durch die nervösen Centralorgane. Antitoxische und baktericide Immunsera. R. Pfeiffer'sches Phänomen. Spezifische Agglutinine. Fadenreaktion. Spezifische Bakterienpräcipitine. Gewöhnung der Bakterien an das Immunserum	337
Spezifische Hämolsine. Spezifische Leukotoxine, Spermotoxine, Antienzyme. Spezifische Eiweisspräcipitine. Biologische Eiweissdifferenzierungsmethode	377
Wesen der Antikörper. Ehrlich's Seitenkettentheorie. Rezeptoren. Komplemente. Immunkörper. Komplementoide. Antikomplemente. Polyvalente (multipartiale) Sera. Bildungsstätten der Antikörper	387
II. Die wichtigsten pathogenen Bakterienarten im Speziellen	399
1. Der Milzbrandbacillus	399
2. Der Tetanusbacillus	415
3. Der Bacillus des malignen Ödems	429
4. Der Rauschbrandbacillus	433
5. Andere anaërobe pathogene Bacillen	437
Bacillus phlegmones emphysematosae	438
Bacillus enteritidis sporogenes	439
6. Der Tuberkelbacillus (Bacillus der Säugetiertuberkulose)	440
7. Der Bacillus der Hühnertuberkulose (Geflügeltuberkulose)	493
8. Bakterien bei Kaltblütertuberkulose	498
Bacillus tuberculosis piscium	498
Bacillus der Blindschleimentuberkulose	499
Schildkrötentuberkelbacillus	500
9. Bakterien bei „Pseudotuberkulose“	500
Säurefeste Butterbacillen	505
Timotheebacillus, Grasbacillus, Mistbacillus	507
Pseudoperlsuchtbacillus	508
10. Der Leprabacillus	509
11. Bacillen bei Verruga peruviana	512
12. Smegmabacillen	513

	Seite
13. Der Rotzbacillus	514
Pseudorotz :	518
14. Der Typhusbacillus	519
Bacillus typhoides Obermülleri	555
15. „Paratyphus“-Bacillen	556
16. Das Bacterium coli commune	559
Der Emmerichsche Bacillus	567
Bacterium coli anindolicum, Bacterium coli anaërogenes	567
Bakterien des Darmkanals	568
17. Dysenteriebacillen	570
„Paradysenterie“	575
18. Der Diphtheriebacillus	576
Pseudodiphtheriebacillen	597
Der „Xerosebacillus“	599
19. Bakterien bei ulceröser Angina, ulceröser Stomatitis, Ho- spitalbrand u. s. w.	599
20. Der Bacillus der Mäusesepticaemie und der Bacillus des Schweinerotlaufs	602
21. Die Bacillen der Septicaemia haemorrhagica	606
Hühnercholera	607
(Infektiose Leukaemie der Hühner)	609
Kaninchensepticaemie; infektiöse Hühnerenteritis	610
Deutsche, amerikanische, englische, dänische, Marseiller Schweineseuche	611
Rinder- und Wildseuche	613
Büffelseuche; Frettchenseuche	614
22. Der Mäusetyphusbacillus und ähnliche Bakterienarten	615
Bacillen von Laser, von Mereshkowsky	617
Bacillen von Issatschenko, von Danysz, von Schilling, von Toyama	618
23. Der Bacillus der Pest	619
Pestähnliche Bakterien	631
24. Der Bacillus des grünen oder blauen Eiters	633
25. Der Kommabacillus der Cholera asiatica (Cholera vibrio)	637
26. Der Vibrio Metschnikoff	680
Vibrionen von E. Pfuhl, von Kutscher, von Abbott und Bergey	684
27. Wasservibrionen	684
Spirillum marinum, Massaua-Vibrio, Ghinda-Vibrio	685
Rénon's Vibrio, Vibrio Danubicus, Vibrio aquatilis	686
Vibrionen von Kiessling, Loeffler, Rappin, Weibel	687
Vibrionen von Bujwid, Fokker, R. Koch	688
Vibrio Berolinensis	688
Vibrio von Bonhoff, Vibrio Dunbar	690
Vibrionen von Blachstein, Sanarelli, Wernicke	691
Vibrio taurinensis; Vibrionen von R. Pfeiffer, Kut- scher, Kamen, Jorge	692

	Seite
Vibrionen von C. Fraenkel, Nicolle, v. Esmarch, Czaplewski, Bonhoff	693
Vibrionen von Dunbar, Neumann und Orth	693
Vibrionen von Massone, van 't Hoff	694
28. Vibrionen anderer Herstammung	694
Vibrio von Finkler und Prior (Vibrio Proteus)	695
Denekes Vibrio	697
Vibrionen von Miller, Bleisch	695
Vibrionen von B. Fischer (Vibrio helkogenes), Vogler, Zörkendörfer, Vibrio Romanus, Vibrio Ivánoff	699
Vibrio von Wolf, Lissaboner Vibrio, Vibrio terrigenus	700
Vibrionen von Brix, Kutscher, von Dunbar, Neu- mann und Orth, von Gotschlich	701
Vibrio von Lutz, Vibrio tonsillaris	702
29. Bakterien bei Fleischvergiftungen	702
Bacillus enteritidis (Gärtner)	702
Bacillus botulinus	705
30. Die Proteusarten (G. Hauser)	707
a. Proteus vulgaris	707
b. Proteus mirabilis	708
c. Proteus Zenkeri	708
Proteus hominis capsulatus	709
Bacillus Proteus fluorescens	709
Fleischvergiftungen	709
31. Der Gonorrhoeokokkus	710
32. Der Streptokokkus des Erysipels	718
33. Die Eitermikrokokken (pyogene Kokken)	721
a. Der Staphylococcus pyogenes aureus	724
Botryomykose	729
b. Der Staphylococcus pyogenes albus	729
c. Der Streptococcus pyogenes	729
Streptococcus longus, Streptococcus brevis	732
Akuter Gelenkrheumatismus	734
Streptococcus enteritidis	735
Anaërobe Streptokokken	735
Streptococcus mitior	735
Streptococcus mucosus	735
Streptococcus equi	739
34. Die Bakterien der Pneumonie	741
a. Der Diplococcus pneumoniae	746
b. Der Bacillus pneumoniae	751
„Kapselbacillen“	752
35. Bacillen bei Rhinosklerom	754
36. Der Kapselbacillus von R. Pfeiffer	754
37. Der Diplobacillus von Morax und Axenfeld	755
38. Der Diplococcus intracellularis meningitidis	756
39. Der Influenzabacillus	761
Pseudoinfluenzabacillus, Micrococcus catarrhalis	766
40. Bakterien bei Keuchhusten	767

	Seite
41. Der Koch-Weekssche Bacillus	768
42. Der Streptobacillus des Ulcus molle	769
43. Der Micrococcus Melitensis	771
44. Der Micrococcus tetragenus	772
45. Die Spirochaete des Recurrensfiebers	774
46. Spirochaeten als Erreger von Tierseuchen	776
47. Einige andere pathogene Bakterien	777
Bacillus alvei	777
Bacterium pestis astaci	777
Anhang	779
Der Actinomyces	779
Micromyces Hofmanni	782
Streptothrix madurae	782
Actinomyces musculorum suis	783
Die pathogenen Schimmel- und Hefepilze	783
Die pathogenen Protozoen	787
Malariaparasiten des Menschen	788
Malariaparasiten bei Tieren	797
Proteosoma	797
Halteridium	798
Malariaähnliche Parasiten bei Rindern, Fledermäusen, Affen	799
Piroplasmen	799
Texasfieber der Rinder	799
„Carcéag“ der Schafe	800
Piroplasmen bei Hunden, Pferden, Affen	800
Piroplasmen beim Menschen	801
Spotted fever	801
Dysenterie-Amöben	802
Amöbenkultur	803
Trypanosomen	804
Trypanosoma Lewisi	805
Trypanosoma Evansi	806
Trypanosoma Brucei	807
Trypanosomen des Mal de caderas, der Durine	808
Trypanosoma von Theiler	808
Trypanosomiasis des Menschen	808
Kleinste Krankheitserreger, deren systematische Stellung noch zweifelhaft ist	810
Maul- und Klauenseuche	810
Lungenseuche des Rindes	811
Vogelpest	811
Syphilis	812
Gelbfieber	813
C. Saprophytische (nicht pathogene) Bakterienarten	815
1. Kartoffelbacillen	817
a. Bacillus mesentericus vulgatus	818
b. Bacillus mesentericus fuscus	818

	Seite
c. <i>Bacillus liodermos</i>	819
d. <i>Bacillus multipedicularis</i>	819
e. <i>Bacillus mesentericus ruber</i>	819
2. Der <i>Heubacillus</i>	820
3. Der <i>Wurzelbacillus</i>	822
4. <i>Bacillus Megatherium</i>	823
5. <i>Trommelschlägerbacillen</i>	824
6. <i>Thermophile Bakterienarten</i>	824
7. <i>Nitrifizierende Bakterienarten</i>	827
8. <i>Bacterium termo</i>	831
9. <i>Bacterium Zopfii</i>	832
10. <i>Bakterien der Milch</i>	832
11. Der <i>Bacillus der spontanen Milchgerinnung</i>	835
12. Die <i>Bakterien der Buttersäuregärung</i>	839
13. Die <i>Bakterien der Cellulosegärung</i>	842
14. <i>Bakterien der Essiggärung</i>	843
15. <i>Milchkotbakterien</i>	843
<i>Bacterium lactis aërogenes</i>	843
<i>Bacterium coli commune</i>	844
<i>Bacillus bifidus</i>	844
<i>Bacillus acidophilus</i>	844
16. Die <i>Bakterien der ammoniakalischen Harnstoffgärung</i>	845
Der <i>Micrococcus ureae</i> Leube	845
Der <i>Micrococcus ureae liquefaciens</i> Flügge	845
Der <i>Bacillus ureae</i> Leube	845
17. <i>Bakterien der Mundhöhle</i>	846
<i>Leptothrix innominata</i>	846
<i>Bacillus maximus buccalis</i>	846
<i>Leptothrix maxima buccalis</i>	846
<i>Jodococcus vaginatus</i>	846
<i>Spirillum sputigenum</i>	847
<i>Spirochaete dentium</i>	847
<i>Leptothrix gigantea</i> ; <i>Jodococcus magnus</i> ; <i>Jodococcus parvus</i>	847
18. Der <i>Bacillus der blauen Milch</i>	847
19. <i>Bacillus violaceus</i>	849
20. <i>Bacillus ruber Indicus</i>	849
21. <i>Bacillus prodigiosus</i>	850
22. <i>Micrococcus agilis</i>	852
23. <i>Sarcine-Arten</i>	853
24. <i>Fluoreszierende Bakterienarten aus Wasser</i>	855
25. <i>Bacillus fluorescens liquefaciens</i>	855
26. <i>Phosphoreszierende Bakterienarten</i>	856
<i>Bacillus phosphorescens</i>	856
<i>Bacterium phosphorescens</i>	857
Der <i>einheimische Leuchtbacillus</i>	857
27. <i>Spirillum rubrum</i> Esmarch	858
28. <i>Spirillum concentricum</i> Kitasato	858
29. <i>Spirillum Undula</i>	859

30. <i>Vibrio Rugula</i>	861
31. <i>Vibrio (Spirillum) serpens</i>	861
32. <i>Spirillum volutans</i>	862
33. <i>Spirillum colossus</i>	863
34. <i>Spirillum tenue</i>	863
35. Einige andere saprophytische Bakterienarten	864
<i>Bacillus tremulus</i> Koch	864
<i>Spirochaete plicatilis</i>	864
<i>Spirobacillus gigas</i>	864
Anhang	866
Schimmelpilze	866
Biologische Methode des Arsennachweises	866
Hefen	867
Register	869
Vorbemerkung zu den Tafeln	903

Berichtigungen.

- | | |
|------------------------------|---|
| p. 2, Zeile 12 v. o., | lies statt „kleinen“ — „kleinsten“. |
| p. 28, „ 18 und 17 v. u., | „ „ „eine einheitliche Art“ — „verschiedene Arten“. |
| p. 44, „ 19 v. o., | „ „ „Temperatursteigung“ — „Temperatursteigerung“. |
| p. 270, Anm. 1, | „ „ „Aitkin“ — „Aitken“. |
| p. 313, „ 3 und 4, | „ „ „Ebenda“ — „l. c.“. |
| p. 569, Seitenüberschrift, | „ „ „colli“ — „coli“. |
| p. 761, Anm. 3, | „ „ „728“ — „758“. |
| p. 802, Zeile 4 und 5 v. o., | „ „ „Dy-senterie“ — „Dys-enterie“. |
| p. 833, Zeile 17 v. o., | „ „ „Mich“ — „Milch“. |
| p. 846, Anm. 1, Zeile 3, | „ „ „731“ — „371“. |

Wegen der Angabe bezüglich des Verhaltens der Nitratbildner zu Ammoniak, p. 82, 2. Absatz, vergl. p. 830, unten.

Einleitung.

Unter der Bezeichnung „Bakterien“ fasst man eine Gruppe kleinster einzelliger organischer Wesen zusammen, welche, ihrer grossen Mehrzahl nach, in physiologischer Beziehung den Pilzen nahe stehen und sich durch Teilung des Einzelindividuums in zwei Individuen, durch Spaltung, vermehren. Man spricht deshalb auch von Spaltpilzen, Schizomyceten, und gebraucht diese Ausdrücke synonym mit dem Ausdrucke Bakterien. Auch die Bezeichnungen Mikroorganismen, Mikrobien, sind, im engeren Sinne verstanden, für diese Gebilde vielfach in Gebrauch. (Im weiteren Sinne rechnet man zu den „Mikroorganismen“ ferner die Schimmelpilze [Fadenpilze, Hyphomyceten], die Hefepilze [Sprosspilze, Blastomyceten], dann gewisse niedere Algen, endlich die niedersten tierischen Organismen [Protozoën]).

Die ausserordentliche Verbreitung der Bakterien in der Natur hat die Aufmerksamkeit der Forscher schon frühzeitig auf sie gelenkt. Der Erste, welcher die uns geläufigen Bakterienformen gesehen und abgebildet hat, war Leeuwenhoek in Delft (Holland) 1683. Der geniale Beobachter sah diese „Tierchen“ mit Hülfe stark vergrössernder einfacher Linsen, die er sich selbst geschliffen hatte, in seinem Zahnelage und in anderen Flüssigkeiten. Seit jener Zeit und dann namentlich seit den dreissiger Jahren des vorigen Jahrhunderts, nachdem das Mikroskop gewaltige Verbesserungen erfahren hatte, hat man den kleinsten Lebewesen die Aufmerksamkeit zugewendet.¹

¹ Bezüglich der Geschichte der Bakterienlehre verweise ich auf: Loeffler, Vorlesungen über die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Bakterien. I. Teil. Bis zum Jahre 1878. Leipzig 1887.

Aber erst die letzten Jahrzehnte sind es gewesen, welche ein fruchtbringendes Studium dieser Gebilde in grösserer Ausdehnung ermöglicht haben; erst seit dieser Zeit können wir von einer bakteriologischen „Wissenschaft“ sprechen. Um das recht zu verstehen, müssen wir uns den jetzigen und den früheren Zustand vergegenwärtigen. Jeder, nicht bloss der Arzt, sondern jeder Laie, spricht jetzt von Tuberkelbacillen, von Milzbrandbacillen. In diesen Worten liegt ohne Weiteres die Ueberzeugung, dass damit von einander verschiedene Bacillenarten gemeint seien, dass der Tuberkelbacillus seine specifischen Eigenschaften habe, und dass diese von den specifischen Eigenschaften des Milzbrandbacillus verschieden seien; es liegt darin die Ueberzeugung, dass das Gebiet der kleinen Organismen ebenso aus einzelnen, je durch charakteristische konstante Merkmale gekennzeichneten Species zusammengesetzt ist, wie das in allen übrigen Abteilungen der lebenden Natur der Fall ist. Die Erkenntnis dieser so einfach, so selbstverständlich erscheinenden Tatsache hat aber erst errungen werden müssen. Wenn man daran denkt, dass nur erst etwa vier Jahrzehnte uns von dem Zeitpunkte trennen, wo ernste wissenschaftliche Männer eine Entstehung der Bakterienvegetationen in unseren Gefässen durch Urzeugung, durch *Generatio aequivoca*, noch für möglich hielten, wo es erst bewiesen werden musste, dass ohne das Vorhandensein von entwicklungsfähigen Keimen Bakterienvegetationen nie auftreten, wenn wir dies bedenken, so wird es uns nicht Wunder nehmen, dass noch vor dreissig Jahren von mehreren berühmten Seiten¹ auf Grund experimenteller Untersuchungen die Existenz verschiedener Species bei den Bakterien direkt in Abrede gestellt resp. die Abgrenzung derselben in einzelne Species nicht für zwingend erachtet wurde. Dass dieses möglich war, erklärt sich aus Folgendem: Man hatte zwar optische Hilfsmittel, die Bakterien zu sehen; man kannte die Formen, unter denen sie auftreten, sehr gut; man verstand aber nicht, aus einem Bakteriengemenge das einzelne Individuum, die einzelne Zelle herauszunehmen und für sich, isoliert, in ihrer Weiterentwicklung und in ihrem gesamten Verhalten zu studieren.

Dem genialen Blicke Robert Kochs war es vorbehalten, die Schwierigkeiten in diesem Punkte zu beseitigen. Durch Einführung

¹ cf. Th. Billroth, Untersuchungen über die Vegetationsformen von *Coccobacteria septica* etc. Berlin 1874. p. 35. — C. v. Nägeli, Die niederen Pilze in ihren Beziehungen zu den Infektionskrankheiten und der Gesundheitspflege. München 1877. p. 20.

einer neuen, überaus einfachen Methodik gelang es Koch, die einzelne Bakterienzelle zu isolieren und das Verhalten der isolierten Bakterienzelle unter den verschiedensten äusseren Bedingungen weiter zu verfolgen. Hierbei wurde sofort die Erkenntnis gewonnen, dass unter gleichen Bedingungen nicht alle Bakterienzellen sich gleich verhalten, sondern dass es sich bei den Bakterien um eine grosse Reihe von einander verschiedener Arten handelt, deren jede durch ein ihr eigenümliches, spezifisches Verhalten charakterisiert ist. Diese Erkenntnis ist der Grundstein, auf dem allein sich eine wissenschaftliche Erforschung des Gebietes aufbauen konnte. Nur die Isolierung der einzelnen Art ermöglichte es, ihre Eigenschaften festzustellen, ihre Lebensbedingungen, ihre Lebensäusserungen kennen zu lernen.

Die glänzenden Entdeckungen, welche dieser erste Schritt aus dem Dunkel in das Helle zur unmittelbaren Folge hatte, namentlich die Entdeckungen auf medicinischem Gebiete, haben das allgemeine Interesse der Gebildeten der Bakteriologie zugewandt. Für das erspriessliche Wirken des modernen Arztes aber ist es eine *conditio sine qua non* geworden, sowohl sich mit den Lebereigenschaften der Bakterien im Allgemeinen vertraut zu machen, wie auch die speciellen Bakterienarten, die bei der Entstehung von Krankheiten eine Rolle spielen, des Näheren kennen zu lernen. Denn auf der ersteren Kenntnis beruhen die wichtigsten Teile unserer modernen Hygiene im Allgemeinen, auf ihr beruhen Desinfektion und Antiseptik, beruht die chirurgische Aseptik mit ihren glänzenden Resultaten; die Kenntnis der speciellen Lebereigenschaften der Krankheitserreger aber weist uns allein mit Sicherheit den Weg, den eine rationelle Prophylaxis gegen die einzelnen Seuchen zu beschreiten hat.

Mit diesen Punkten ist jedoch der praktische Nutzen der Bakteriologie nicht erschöpft. Die Entdeckungen der letzten Jahre weisen mit Sicherheit darauf hin, dass die Bakterienwissenschaft berufen ist, auch für die Heilkunde im engeren Sinne, für die Therapie, von grösster Bedeutung zu werden.

Die folgenden Blätter stellen sich die Aufgabe, den medicinischen Leser in das Gebiet der modernen Bakterienwissenschaft, soweit deren Kenntnis für ihn ein unumgängliches Bedürfnis ist, einzuführen; dem Bedürfnisse des Arztes entsprechend soll die mikroskopische Technik hierbei besonders berücksichtigt werden. Wir werden uns zunächst mit der allgemeinen Morphologie und Systematik der Bakterien, mit der allgemeinen Betrachtung ihrer Lebensbedingungen und Lebensäusserungen zu beschäftigen haben,

um uns dann der allgemeinen Untersuchungsmethodik zuzuwenden. Dann werden wir das Gebiet der krankheitserregenden Bakterien im Allgemeinen und im Anschlusse daran die wichtigeren einzelnen pathogenen Bakterienarten zu betrachten haben; anhangsweise sollen auch anderen Gruppen angehörige pathogene Mikroorganismen Erwähnung finden. Endlich werden wir auch einige der bekannteren nicht pathogenen Arten behandeln.

A. Allgemeines.

Morphologie, Systematik, Lebensbedingungen und
Lebensäusserungen der Bakterien.

Beobachtungs- und Züchtungsmethoden.

I.

Allgemeine Morphologie und Systematik der Bakterien.

Ein natürliches System der Bakterien aufzustellen ist bisher nicht gelungen. Diese Aufgabe zu lösen bleibt einer späteren Zeit vorbehalten. Ein natürliches System ordnet die einzelnen Species nach den natürlichen Verwandtschaften, wie sie sich aus der vergleichenden Betrachtung sämtlicher Eigenschaften der einzelnen Arten ergeben; ein künstliches System greift ein einzelnes in die Augen fallendes Merkmal heraus und gruppiert danach. Da nun die Bakterienkunde eine noch junge Wissenschaft ist, und da demgemäss die Eigenschaften auch der wichtigsten Bakterienarten bis jetzt nur unvollkommen bekannt sind, so müssen wir uns vor der Hand noch mit einer künstlichen Klassificierung begnügen. Ferdinand Cohn griff, als er 1872 sein System¹ der Bakterien aufstellte, das Merkmal der Form heraus; nach der Form der Einzelzellen und nach der Form der Verbände, in denen diese Einzelzellen auftreten, teilte er die Bakterien ein. Diese Art der Einteilung ist auch heute noch die allgemein gebräuchliche. Wir unterscheiden danach drei grosse Gruppen: Kugelbakterien (Mikrokokken, Kokken), Stäbchenbakterien (Bacillen) und Schraubenbakterien (Spirillen).²

Die Kugelbakterien, Mikrokokken, stellen in einem gewissen Entwicklungsstadium (d.h. unmittelbar nach vollendeter Teilung

¹ F. Cohn: Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Bd. 1. Heft 2. 1872. p. 146.

² In einem neuerdings von W. Migula (System der Bakterien. Handbuch der Morphologie, Entwicklungsgeschichte und Systematik der Bakterien. I. Band. Allg. Teil. Jena. Fischer. 1897. p. 47) aufgestellten System spielt für die Klassificierung neben der Form der Zelle und der Zellverbände eine wichtige Rolle die Existenz resp. Nichtexistenz von Bewegungsorganen (Geisseln) an der Bakterienzelle und die Art und Weise, wie diese Organe der Zelle angeheftet sind.

der Mutterzelle) kugelfunde Zellen dar; die Stäbchenbakterien, Bacillen, sind Cylinder von kreisförmigem Querschnitt, deren Längsachse den Querdurchmesser an Ausdehnung übertrifft; die Schraubenbakterien, Spirillen, sind schraubenartig, korkzieherförmig gewundene Gebilde. Nach de Bary¹ lassen sich die drei Formtypen am besten veranschaulichen durch bezw. eine Billardkugel, einen Bleistift und einen Korkzieher. (Es darf jedoch an dieser Stelle nicht verschwiegen werden, dass eine scharfe Trennung zwischen „Mikrokokken“ und „Bacillen“ in der Praxis häufig recht schwierig sein kann. So erklärt es sich, dass die heute gültige Nomenklatur manche Arten zu den Kokken stellt, bei denen die Zellen unmittelbar nach vollendeter Teilung von der Kugelgestalt abweichen.) Auf Taf. I, Fig. 1 ist ein Bakteriengemisch dargestellt, welches Bakterien aus der Mundhöhle zeigt. Man findet hier Angehörige jedes der oben genannten drei Formtypen. Das Bild ist bei 1000facher Vergrößerung hergestellt; bei derselben Vergrößerung sind auch die folgenden Photogramme aufgenommen; die Bilder lassen also eine unmittelbare Grössenvergleichung der dargestellten Bakterien zu. Es fällt an diesen Bildern ohne Weiteres auf, dass es lange und kurze, dicke und schmale Bakterien gibt. Im Allgemeinen kann man sagen, dass die Dicke der Bakterienzellen sich nach Zehntausendsteln eines Millimeters bemisst, die Länge nach Tausendsteln. Es gibt aber nicht seltene Ausnahmen, in denen die Dicke einer Bakterienzelle $\frac{1}{1000}$ mm, 1 μ (Mikron), überschreitet.² Beispiele davon sehen wir z. B. auf Taf. III, Fig. 14; die Dicke der hier dargestellten Bakterienzellen beträgt auf dem Bilde 1,6—1,7 mm, d. h. in dem Präparate selbst 1,6—1,7 μ . Der Dickendurchmesser der Bakterien bleibt aber stets erheblich zurück hinter demjenigen der Zellen von Sprosspilzen (Hefen) und von Schimmelpilzen (Fadenpilzen), die wir bei bakteriologischen Untersuchungen nicht selten zu Gesicht bekommen. Auf Fig. 85 (Taf. XV) sehen wir (in dem rechten unteren Quadranten dieser Figur) Gebilde, die man ihrer Form nach für Bacillen halten könnte. Betrachten wir jedoch die anderen Teile dieser Figur, so finden wir, dass es sich um einen zweigbildenden Organismus, um einen Fadenpilz handelt, der an einzelnen Stellen in kürzere, bacillenartig geformte Teile aus einander gefallen ist. Die Dicke der Zellen

¹ A. de Bary, Vorlesungen über Bakterien. 2. Aufl. 1877. p. 8.

² Unter dem Mikroskope misst man die Grösse der Bakterien ebenso wie die irgend welcher anderen Objekte bekanntlich so, dass man die in Frage kommenden Ausdehnungen des Bildes vergleicht mit den Bildausdehnungen eines unter denselben Bedingungen mikroskopisch betrachteten Objektes von bekannter Grösse (Objektmikrometer).

beträgt auf dem (1000 fach vergrösserten) Photogramm 2—5 mm, d. h. in Wirklichkeit 2—5 μ . Ein derartiger Dickendurchmesser kommt bei Bakterien nicht oder nur ganz ausnahmsweise vor.¹ Ein anderes Beispiel eines Fadenpilzes zeigt Taf. XV, Fig. 86. Hier ist der Herpes tonsurans-Pilz bei 240 facher Vergrösserung dargestellt. Die Zellen sind im Bilde 1,3—1,8 mm, d. h. in Wirklichkeit 5,4—7,5 μ dick. Auf Taf. XV, Fig. 87, ist ein (in Sprossbildung begriffener) Sprosspilz (Hefepilz) dargestellt, dessen Zellen etwa 6 μ dick sind. Die Dickenverhältnisse der Zellen lassen die Bakterien von den eigentlichen Pilzen gewöhnlich mit Leichtigkeit sofort unterscheiden. Im Übrigen sei an dieser Stelle schon betont, dass man aus der Form der Bakterienzelle im einzelnen Falle nicht etwa ohne Weiteres auf die bestimmte Art schliessen kann, der die Zelle angehört.

Das absolute Gewicht von Bakterienzellen ist nach der Grösse der Individuen selbstverständlich sehr verschieden. Rubner² fand 1 mg frische Kulturmasse (Proteuskultur) bestehend aus rund 61 Millionen Individuen. Das spezifische Gewicht der Bakteriensubstanz hat Rubner³ für einige Arten zu 1,038—1,065 bestimmt.

Was den Bau der Bakterienzelle angeht, so muss man nach dem Lichtbrechungsvermögen und namentlich nach dem Verhalten bei der Behandlung der Zelle mit Kernfarbstoffen eine Zusammensetzung der Zelle aus verschiedenartigen Teilen annehmen. Im Allgemeinen kann man einen Protoplasma Körper unterscheiden, welcher von einer Plasmahülle umschlossen wird. Das Bakterien-Protoplasma färbt sich wie andere protoplasmatische Körper durch Jod gelb bis braun, es lässt sich ebenso wie jene mit Karmin und mit Anilinfarben tingieren. Die Hülle ist ihrer chemischen Natur nach nicht bei allen Arten gleich; meist wird sie aus einer celluloseartigen Substanz gebildet;⁴ bei einzelnen Arten jedoch besteht sie — wahrscheinlich — aus einem eiweiss-

¹ So hat z. B. Errera (Bruxelles 1901; ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 238) ein „Spirillum colossus“ beschrieben, dessen Zellen 2,5—3,5 μ dick sind; Schaudinn hat (Arch. f. Protistenk. Bd. 1; ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1903. p. 337) einen „Bac. Bütschlii“ im Darm von Periplaneta orientalis gefunden, dessen Zellen 3—6 μ Dicke besitzen.

² Rubner. Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 41.

³ Rubner. Arch. f. Hyg. Bd. 11. 1890. p. 385.

⁴ So wies z. B. Dreyfuss (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 18. 1893. p. 375) bei einigen Bakterien- (und einigen Schimmelpilz-) Arten echte Cellulose mit Sicherheit nach. Emmerling (Ber. D. Chem. Ges. 1899. p. 541) fand bei einer bestimmten Art (Bact. xylinum) neben Cellulose einen chitinartigen Körper.

artigen Körper.¹ In ihren äusseren Partien hat sie schleimige Beschaffenheit und ist in Wasser mehr oder weniger quellbar. Während die Plasmahülle meist eine nur geringe Ausdehnung besitzt und uns nicht besonders auffällt, erreicht sie in anderen Fällen eine im Vergleich zu dem Protoplasmakörper sehr erhebliche Ausdehnung. Man spricht dann von Kapselbakterien (*Gloeococcus*). Ein derartiges Beispiel zeigt Taf. XIV, Fig. 81. Wir sehen hier den Friedländer'schen sogenannten *Bacillus pneumoniae*, dessen Protoplasmakörper durch Fuchsin intensiv dunkel tingiert ist, während die Hülle oder Kapsel sich als weniger intensiv gefärbte Masse kenntlich macht. Andere Beispiele, welche hierhergehören, findet man auf Taf. V, Fig. 30, sowie auf Taf. XI, Fig. 62 (Milzbrand- resp. Cholerabakterien mit Kapseln).

Ein noch strittiger Punkt ist der, ob die Bakterienzelle als kernhaltiges Gebilde anzusehen ist. Festgestellt ist, dass der Protoplasmakörper der Bakterien keine gleichmässige, homogene Struktur besitzt; es lassen sich in ihm durch Behandlung mit bestimmten färbenden Proceduren Differenzierungen im Bau feststellen, die übrigens nichts durchgehend Gültiges, Gesetzmässiges darbieten. Bei solchen Färbungsbehandlungen treten bestimmte, in den verschiedenen Fällen verschieden gestaltete Teile („Chromatin“) hervor, welche sich bezüglich der Farbstoffaufnahme der Substanz der Zellkerne höher stehender Organismen ähnlich verhalten. Identifiziert man „Chromatin“ mit Kernsubstanz, wie es von manchen Autoren geschieht, so gelangt man zu dem Schlusse, dass in der Zusammensetzung der Bakterienzelle die Kernsubstanz eine grosse, ja meist eine hervorragende Rolle spielt.² Die Frage nach der Existenz des Bakterienkernes ist dadurch aber nicht endgültig beantwortet.³

Der Protoplasmakörper der Bakterien ist bei weitaus den meisten Arten farblos, chlorophylllos. Die Bakterien stellen sich in diesem Punkte und den daraus resultierenden physiologischen Eigenschaften den Pilzen nahe. Nur bei einzelnen wenigen Bakterienarten

¹ cf. A. de Bary. Vergleichende Morphologie und Biologie der Pilze etc. Leipzig. 1884. p. 493.

² Vergl. Zettnow, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 18 (Studien unter Verwendung der Romanowskyschen Färbung).

³ Zur Orientierung über dieses Gebiet vergl. auch O. Bütschli, Über den Bau der Bakterien und verwandter Organismen. Leipzig. 1890; W. Migula, System der Bakterien. Bd. 1. p. 72ff. Jena. Fischer. 1897; Nakamishi. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 3ff.; P. Ernst. Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 1ff. und Münch. med. Woch. 1903. p. 2259; Ficker. Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 171ff.

sind dem Chlorophyll nahestehende Farbstoffe (z. B. das als echtes Chromophyll aufzufassende sogenannte Bakteriopurpurin) nachgewiesen. Hier weichen demgemäss auch die physiologischen Eigenschaften von den gewöhnlich zu beobachtenden ab. Auch können sich mehrere derartige Farbstoffe gleichzeitig neben einander vorfinden (Bütschli).¹ Handelt es sich hier um Farbstoffe, mit deren Anwesenheit wichtige physiologische Funktionen verbunden sind, so werden andererseits von sehr vielen („chromogenen“) Bakterienarten Farbstoffe produciert, die wahrscheinlich nur als Stoffwechselprodukte aufzufassen sind. Die hierhergehörigen Arten fallen in ihren Kulturen ohne Weiteres durch die meist lebhafteste Färbung derselben auf. Der Farbstoff wird in diesen Fällen gewöhnlich ausserhalb der Bakterienzellen liegend angetroffen; die Zellen selbst sind ungefärbt. Das Bakterienprotoplasma zeigt bei einer Reihe von Arten Stärke- (oder richtiger Granulose-) Gehalt: mit wässriger Jodlösung färbt es sich hier dunkel indigoblau; auch Fett wird von vielen Arten gebildet.² Bei einzelnen Arten finden sich (krystallinische) stark lichtbrechende Schwefelkörnchen in dem Protoplasma verteilt (Schwefelbakterien); andere zeigen Eisenoxyd in ihrer Hülle eingelagert (Eisenbakterien).

Was die chemische Zusammensetzung der Bakterien im Allgemeinen angeht, so zeigt nach den Untersuchungen von Cramer³ eine und dieselbe Bakterienart nicht unter allen Umständen die gleiche Zusammensetzung, sondern die letztere ändert sich je nach der chemischen Beschaffenheit des Nährbodens: die Bakterien haben ein hervorragendes Vermögen, sich in ihrer chemischen Zusammensetzung dem Nährmaterial anzupassen; namentlich gilt dies für den Eiweissgehalt.

Die Bakterienzelle als Ganzes ist bei manchen Arten gewiss ein relativ starres Gebilde; bei anderen Arten ist dies jedoch sicher nicht der Fall. Es ist mir öfters begegnet, dass ich bewegliche Bacillen, welche in der Flüssigkeit als gerade Stäbe umherschwammen, sich durch enge Hindernisse hindurchdrängen sah. Hierbei verengerten sich die verschiedenen Stellen des Bakterienleibes der Reihe nach, dem Hindernisse entsprechend, und in schlangenartigen Windungen entwand sich die Zelle dem Engpasse, auf der anderen Seite als gerades Stäbchen weiterschwimmend.

Bei Zutritt von bestimmten Flüssigkeiten zu Bakterienzellen be-

¹ Bütschli, l. c. p. 10.

² cf. Sata. Centr. f. allg. Path. 1900. p. 97.

³ cf. Cramer. Arch. f. Hyg. Bd. 16. 1893. p. 195.

obachtet man, wie das bei den Zellen höherer Pflanzen längst bekannt ist, einen eigentümlichen, als „Plasmolyse“ bezeichneten Vorgang. Der Protoplastkörper, welcher vorher der Membran dicht anlag, zieht sich von der Membran zurück und kontrahiert sich nach dem Centrum hin. Hier nimmt er je nach der Gestalt und dem Bau der Zelle verschiedene Gestalt an. Nur lebende Zellen lassen sich „plasmolysieren“. Am besten eignen sich $\frac{3}{4}$ - bis 10 proc. Kochsalzlösungen. Bringt man die plasmolysierte Zelle in Wasser zurück, so tritt wieder die ursprüngliche Gestalt ein.¹

Die Bakterien vermehren sich (abgesehen von der nur unter besonderen Bedingungen auftretenden sogenannten Sporenbildung) durch Teilung, durch Spaltung der einzelnen Zelle in zwei Zellen. Dies geht so vor sich, dass die Zelle in die Länge wächst, und dass sie sich dabei in der Mitte der Quere nach einschnürt. Ist die Einschnürung vollendet, so ist damit die ursprüngliche Zelle in zwei Zellen zerfallen, deren jede ebenso aussieht wie die Mutterzelle vor dem Beginne des Teilungsvorganges. Die Figuren 2—4 und 6—10 (Taf. I und II) zeigen eine Reihe von Mikrokokken- und von Bacillenformen; auf jedem Bilde findet man eine Anzahl von Zellen, welche in Teilung begriffen sind.

Die Richtung, in welcher die Verlängerung der sich zur Teilung anschickenden Zelle geschieht, entspricht bei den Bacillen und Spirillen der Längsrichtung des Individuums; bei den Mikrokokken entspricht sie in der Regel der Richtung, in welcher die Verlängerung bei dem vorhergehenden Teilungsprocesse erfolgte. Dies Letztere gilt jedoch nicht ohne Ausnahme. Es gibt Mikrokokkenarten, bei denen nach erfolgter Teilung der Zelle die beiden Tochtermikrokokken sich in einer Richtung teilen, die senkrecht auf der Richtung der ersten Teilung steht; es entstehen dann vier im Quadrat gruppierte Mikrokokken. Ein Beispiel hierfür zeigt Taf. XIII, Fig. 76. Man bezeichnet solche Formen als *Merismopedia* (d. h. Tafelkokken) oder als *Tetragenus*. Haben wir hier eine Teilung nach zwei Richtungen des Raumes vor uns, so gibt es andererseits Mikrokokkenarten, bei denen die Teilung in allen drei Richtungen des Raumes vor sich geht. Es entstehen so

¹ cf. A. Fischer, Ber. d. K. Sächs. Ges. d. Wissensch. Math.-phys. Klasse. 2. März 1891. — Durch 10 proc. Milchsäurelösung lassen sich die plasmolytischen Erscheinungsformen fixieren, so dass die Zellen resp. der Protoplastkörper nachher in dieser Form gefärbt werden können. — Vergl. auch A. Fischer, Untersuchungen über Bakterien. Jahrb. f. wiss. Botanik. Bd. 27. 1894, sowie A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. Jena. Fischer. 1897. Dasselbst p. 8 Abbildungen plasmolysierter Bakterienzellen.

paketförmige Zusammenlagerungen von je acht Kokken. Solche Arten bezeichnet man als *Sarcina* (cf. Taf. I, Fig. 5).

Sehen wir von diesen Ausnahmen ab, so findet bei den Bakterien die Teilung stets in der Richtung statt, in der die vorhergehende Teilung stattfand. Ist die Teilung vollendet, so können die Tochterzellen aneinander hängen bleiben und so kettenartige Verbände bilden, die zunächst aus zwei, dann aus vier, acht u. s. w. Individuen bestehen. Taf. I, Fig. 6, zeigt solche Kettenbildung bei einer Art grosser und dicker Bacillen („Wurzelbacillen“); Taf. VI, Fig. 35, zeigt dieselbe Erscheinung bei den Milzbrandbacillen. Auf Taf. I, Fig. 4, sind Mikrokokkenketten zu sehen. Mikrokokkenarten, welche eine derartige kettenförmige Anordnung der Individuen zeigen, nennt man *Streptococcus* (τὰ στρεπτά = Halsketten). Handelt es sich hier um Verbände, die gewöhnlich aus einer grösseren Reihe von Einzelzellen zusammengesetzt auftreten, so gibt es andererseits Bakterienarten (besonders Mikrokokken), deren Zellen gewöhnlich zu zweien vereinigt, paarweise auftreten. Man spricht dann von *Diplokokken*. Beispiele derart zeigen Taf. XIII, Fig. 75, und Taf. XIV, Fig. 79 und 80. Bleiben Mikrokokken nach der Teilung nicht aneinander hängen, fallen sie aus einander, so kommen keine Kettenverbände zu Stande, sondern die Einzelzellen lagern sich, wie es der Zufall bringt, nebeneinander; solche Arten bezeichnet man als *Staphylokokken* (ἡ σταφυλή = Traube) nach den unter dem Mikroskop oft weintraubenartig erscheinenden Bildern, die derartig gelagerte Mikrokokken darbieten (cf. Taf. I, Fig. 3).

Bei den Bacillenarten spricht man je nach der Gestalt der Zellen resp. nach dem Verhältnisse ihres Längsdurchmessers zum Querdurchmesser von plumpen, von schlanken Bacillen, von Kurzstäbchen, von Langstäbchen (cf. Taf. II, Fig. 7—10). Es ist hier zu bemerken, dass von einigen Autoren synonym mit dem Begriffe Kurzstäbchen der Begriff „Bacterium“ gebraucht wurde und noch wird. Gegen diesen Gebrauch ist nichts einzuwenden, wenn man sich nur stets dabei denkt, dass das Wort „Bacterium“ hier im engeren Sinne angewendet wird, dass man eine bestimmte Form damit meint, während man unter Bakterien im Allgemeinen die ganze grosse, oben näher definierte Gruppe niederster Pflanzen versteht, die die verschiedensten Kokken-, Bacillen- und Spirillenformen umfasst. Es gibt Bacillenarten, deren Einzelindividuen sich nach der Teilung voneinander trennen, andere, deren Glieder nach der Teilung kettenförmig aneinander hängen bleiben. Bezüglich dieser Gruppierungsverhältnisse kommt es nun häufig sehr auf die äusseren Bedingungen an, unter denen das Wachstum er-

folgt. Betrachten wir beispielsweise den Milzbrandbacillus. Innerhalb des inficierten Tierkörpers (cf. Taf. V, Fig. 28—30; Taf. VI, Fig. 31) treffen wir die Stäbchen entweder einzeln oder zu kleinen Kettenverbänden angeordnet. In der künstlichen Kultur hingegen (cf. Taf. VI, Fig. 33 bis 35; Taf. VII, Fig. 39 und 40) finden wir den Milzbrandbacillus stets zu langen, manchmal gewiss Tausende von Gliedern umfassenden Ketten oder Fäden ausgewachsen. Derartige Beobachtungen kann man bei vielen Bacillenarten machen. Es gibt nun aber Bacillenarten, deren Zellen stets in längeren Fadenverbänden (auch „Scheinfäden“ genannt) auftreten. Hierhin gehören z. B. die in der Mundhöhle vegetierenden, als *Mycothrix*, *Leptothrix* bezeichneten Bacillenarten.

Was die Abteilung der Spirillen (Beispiele auf Taf. I, Fig. 1; Taf. II, Fig. 12; Taf. III, Fig. 13—16; Taf. XII, Fig. 70) angeht, so ist zu bemerken, dass auch die als „Kommabacillen“ bezeichneten Gebilde in diese Abteilung gerechnet werden müssen. Die Kommabacillen (Beispiele auf Taf. X—XII; ferner Taf. III, Fig. 17), für welche auch der Ausdruck „Vibrionen“ in Gebrauch ist, sind gekrümmte Stäbchen; die Krümmung liegt jedoch nicht in einer Ebene, sondern sie ist tatsächlich ein Bruchteil einer Schrauben- oder Korkzieherwindung. Unter gewissen Umständen (in älteren Kulturen) bleiben die Kommabacillen nach der Teilung aneinander hängen und bilden dann wirkliche Spirillen. Ein Beispiel sieht man auf Taf. X. Hier zeigt Fig. 59 die gewöhnliche kommaförmige Erscheinungsweise der Cholerabakterien, Fig. 60 zeigt dieselben Organismen zu Spirillen ausgewachsen. Umgekehrt trifft man in jungen Kulturen wirklicher „Spirillen“-Arten ganz gewöhnlich zahlreiche kommaförmige Individuen an (cf. Taf. II, Fig. 12).

Bezüglich der Anordnung der Bakterienverbände ist im Allgemeinen noch zu bemerken, dass man, besonders in wässerigen Flüssigkeiten, in welchen Bakterien wuchern, die letzteren häufig in voluminösen, relativ zähen, schleimigen Verbänden angeordnet findet. Hierher gehören z. B. die sogenannten *Kahmhäute*, welche man auf faulenden Infusen etc. häufig antrifft. Mikroskopisch konstatiert man in solchen Fällen die Gallerthüllen der Einzelzellen miteinander verquollen, die Protoplasmakörper der Zellen durch die Gallerthüllen auseinander gehalten und in meist regelmässiger Anordnung in der Gallertmasse verteilt. Solche Bakterienmassen bezeichnet man als *Zoogloea*.¹ Ein Beispiel zeigt Taf. II, Fig. 11.

¹ Ein älterer Name dafür ist *Palmellen*, *Palmellenformen* (de Bary, Vergl. Morph. u. Biol. d. Pilze etc. Leipzig. 1884. p. 495).

Beobachtet man Bakterien im lebenden Zustande in der Flüssigkeit, in der sie gewachsen sind, oder in einem anderen flüssigen Medium, welches ihre Weiterexistenz zulässt, so bemerkt man, dass die Zellen sich bewegen. Die Bewegungen, die man beobachtet, sind aber zweierlei verschiedener Art. Erstens zeigen die Bakterienzellen die Brownsche Bewegung oder Molekularbewegung, wie sie kleinsten, in Flüssigkeiten suspendierten Körperchen stets zukommt. Die Zellen tanzen hin und her, auf und ab; die Bewegung jedes einzelnen Individuums steht in Beziehung zu der des Nachbarn. Ausserdem kommt aber eine Eigenbewegung bei den Bakterien vor. Die Eigenbewegung ist nicht allen Arten eigentümlich, sondern auf bestimmte Arten beschränkt. Sie findet sich zunächst ganz allgemein, ohne Ausnahme, bei den Spirillen und Kommabacillen (Vibrionen). Ferner findet sie sich bei einer grossen Reihe von Bacillenarten, während die übrigen Bacillenarten ohne Eigenbewegung sind. Bei den Mikrokokken kennt man Eigenbewegung nur bei wenigen Arten;¹ die erste eigenbewegliche Mikrokokkenart, deren Reinzüchtung gelang, und die genau studiert worden ist, wurde (1889) von Ali-Cohen² in Trinkwasser aufgefunden („*Micrococcus agilis*“). Um eine beobachtete Bewegung von Bakterien als Eigenbewegung anzusprechen, ist es nötig, den Nachweis zu führen, dass das sich bewegende Individuum mit den Bewegungen der Nachbarn in keinem Zusammenhange stehende Ortsveränderungen ausführt. Dies ist manchmal gar nicht so sehr leicht zu entscheiden. Die Eigenbewegung kann zwar eine sehr lebhaft sein. Besonders bei Spirillen und Vibrionen, aber auch bei Bacillen, findet man nicht selten so lebhaft Bewegungen, dass es recht schwer wird, sich ohne Weiteres ein deutliches Bild der Gestalt der Zellen zu verschaffen; die Schrauben oder Stäbchen schiessen pfeilschnell durch das Gesichtsfeld, um nur für kurze Augenblicke hier oder da auszuruhen. Auf der anderen Seite aber kommen (bei Bacillen) so matte und träge Eigenbewegungen vor, dass es oft nicht leicht wird, dieselben von Molekularbewegungen zu unterscheiden.³

¹ Nach neueren Mitteilungen von Ellis, welcher im Laboratorium von A. Meyer arbeitete, soll sich allerdings bei allen zur Gruppe der Kugelbakterien gehörigen Arten Eigenbewegung und die Existenz von Geisseln nachweisen lassen. (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 737; ebenda II. Bd. 9. 1902. p. 546; II. Bd. 11. 1903. p. 250.)

² Ali-Cohen. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 33.

³ Nach Gabritschewsky (Or.-Ber. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. 1903. p. 465) wird die Molekularbewegung der Zellen sistiert, wenn die Zellen in 3—3½ proc. Gelatine eingebracht werden und die Gelatine dann erstarrt ist, während die aktive Beweglichkeit unter diesen Verhältnissen weiter besteht.

Die mit der Fähigkeit der Eigenbewegung ausgestatteten Arten zeigen in ihren Kulturen ganz allgemein eigenbewegliche Zellen, ohne dass in dieser Beziehung die besonderen Bedingungen, unter denen die jeweilige Kultur vegetiert, von wesentlicher Bedeutung wären. Es gibt jedoch auch Ausnahmen von dieser Regel. Bei einem von Obermüller aus Milch gezüchteten typhusähnlichen *Bacillus* konnte ich¹ das überraschende, bis dahin noch nicht beobachtete Faktum konstatieren, dass zwar die bei Zimmertemperatur gezüchteten Kulturen des *Bacillus* lebhaft eigenbeweglich waren, dass aber die bei Brüttemperatur gewonnenen Kulturen nur absolut unbewegliche Zellen enthielten.²

Versuche, die Geschwindigkeit der Eigenbewegung von Bakterien zu messen, haben Gabritschewsky³ sowie K. B. Lehmann und Fried⁴ angestellt. Die letztgenannten Autoren geben die an den Zellen beobachtete durchschnittliche Geschwindigkeit an (mm pro Sekunde) für

Cholera	Typhus	Proteus vulg.	Tetanus	B. subtilis	B. megatherium
0,03	0,018	0,014	0,011	0,01	0,0075

Die Versuche wurden an Bouillonkulturen angestellt, die 7—8 Stunden bei 37° C. gezüchtet waren. Die Messungen der Bewegung fanden bei 18—20° statt.

Die Eigenbewegung der Bakterienzellen wird (nach Ermittlungen von Koch und von Loeffler) stets durch sogenannte Geisselfäden vermittelt, feinste fadenförmige Gebilde, welche bei den Spirillen an den Enden der Zelle, bei den Bacillen meist an den Seitenwandungen der Zelle (und zwar hier gewöhnlich in grosser Anzahl) angebracht sind und durch die von ihnen ausgeführten flimmernden Bewegungen Ortsveränderungen der Zelle veranlassen. Die Geisselfäden gehen nicht von dem Protoplasmakörper der Zelle, sondern von ihrer Hülle aus. Spirillen und Bacillen mit Geisselfäden zeigt Taf. III, Fig. 13; grosse Vibrionen mit ihren Geisseln sieht man auf Fig. 17 (Taf. III). Die Figuren 61 und 62 (Taf. XI) zeigen die Kommabacillen (Vibrionen) der *Cholera asiatica* mit ihren Geisselfäden. Die genannten Beispiele zeigen die Geisselfäden an den Enden der Bakterienzelle angeheftet; und zwar sind sie hier an den einzelnen Zellen je in der Einzahl angebracht.

¹ cf. Mironesco. Hyg. Rundschau. 1899. p. 961.

² Ob die von Kossel und Overbeck (Arb. a. d. Kais. Ges.-A. Bd. 18. 1901. p. 119) später mitgeteilten Fälle hierher gehören, vermag ich nach der gegebenen Schilderung nicht sicher zu beurteilen.

³ Gabritschewsky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 105ff.

⁴ Lehmann und Fried. Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 314.

Andererseits aber gibt es zahlreiche Fälle, in denen ein regelrechter Büschel von Geisselfäden an dem Ende der Zelle angeheftet ist. So zeigen die Fig. 14—16 auf Taf. III grosse Spirillen, Fig. 18 (Taf. III) grosse Bacillen mit endständigen Geisselbüscheln. Bacillen mit seitenständigen Geisseln sieht man auf Taf. IV, Fig. 19 (Trommelschlägerbacillen) und 20 (*Proteus vulgaris*), ferner auf Taf. VIII, Fig. 44 (Rauschbrandbacillen), sowie auf Taf. IX, Fig. 50 (Typhusbacillen); auf Taf. IV, Fig. 21, ist eine Art eigenbeweglicher Sarcine mit Geisselfäden dargestellt. * So wie die Art und Weise der Anordnung der Geisseln an der Zelle, so sind auch die Länge und Gestalt der Geisseln bei den verschiedenen Bakterienarten verschieden. Messea¹ hat den Versuch gemacht, die Bakterien nach der Art der Begeisselung zu klassifizieren.

Wir hatten oben gesehen, dass die Vermehrung der Bakterien durch Spaltung jeder einzelnen Zelle in zwei Zellen geschieht. Denken wir uns irgend eine Bakterienart unter günstigen äusseren Bedingungen, denken wir uns den Nährboden möglichst günstig zusammengesetzt, die Temperaturverhältnisse günstig, und denken wir diese Bedingungen ungeändert in gleicher Weise fortbestehen, so wäre kein Grund einzusehen, weshalb die Bakterien sich nicht in infinitum in gleicher Weise weiter teilen sollten. Nun liegen aber die Verhältnisse in Wirklichkeit nie derartig. Jeder Organismus lebt von gewissen Nährsubstanzen; er verbraucht diese Nährsubstanzen; bei seinem Stoffwechsel bilden sich gewisse Abfallprodukte, welche er nicht weiter zu verwenden vermag. Auch der günstigste Nährboden, auf welchem Bakterien wachsen, wird in kürzerer oder weiterer Frist erschöpft an notwendigen Nahrungsstoffen, er wird ausserdem mehr oder weniger beladen mit Stoffwechselprodukten der Bakterien. Höchstens im kreisenden Blute eines inficierten Tieres könnten sich dort vegetierende Bakterien für gewisse Zeit in einem Zustande befinden, der den oben supponierten idealen Verhältnissen ähnlich ist; sie würden jeden Augenblick neue Nahrung erhalten, und ihre Abfallprodukte würden ebenso ständig entfernt werden. Gemeinhin aber liegen die Dinge so, dass mit fortschreitendem Bakterienwachstum der Nährboden sich verschlechtert. Die letzten Konsequenzen davon würden die sein, dass die Bakterien

¹ Messea (cf. Centr. f. Bakt. Bd 9. 1891. p. 107) unterscheidet *Gymnobacteria* (geissellose) von *Trichobacteria* (geisseltragenden Bakterien). Die letzteren teilt er ein in 1. *Monotricha* (eine Geissel an einem Ende), 2. *Lophotricha* (ὁ λόφος = der Helmbusch; Geisselbüschel am Ende), 3. *Amphitricha* (an jedem Ende eine Geissel), 4. *Peritricha* (Zelle von seitenständigen Geisseln umgeben).

auf dem Nährboden nicht mehr zu leben vermögen und zu Grunde gehen, absterben. Das geschieht nun in der Tat gewöhnlich. Wir sehen dann an den Bakterienzellen zunächst sogenannte Absterbeerscheinungen, Involutionerscheinungen auftreten. Die Zellen blähen sich auf, werden voluminöser, Missbildungen, Schnörkelformen der mannigfachsten Gestaltung bilden sich aus, das Protoplasma durchsetzt sich mit „Vakuolen“, verliert seine normalen chemischen Eigenschaften (z. B. färbt sich lückenhaft und schlecht mit Anilinfarben), der Kontour der Zellen wird undeutlicher; und dann sind die Zellen nicht mehr fähig, sich weiter zu vermehren, selbst wenn sie auf frischen Nährboden übertragen werden: sie sind abgestorben. Involutionsformen bei Milzbrandbacillen zeigt Taf. VII, Fig. 37; auf Taf. X, Fig. 60, sieht man Formen, wie sie bei der beginnenden Involution der Choleravibrionen auftreten. Auf Taf. XI, Fig. 66, ist ein Präparat des „Vibrio Metschnikoff“ wiedergegeben, hergestellt aus einer jungen Kultur dieses Organismus, welche ihrerseits erhalten worden war durch Verimpfung einer alten, meist aus degenerierten Zellen bestehenden Kultur. Die wohlgeformten grossen kommaförmigen Zellen (die den Farbstoff gut aufgenommen haben, im Photogramm also dunkel erscheinen) sind die frisch gewachsenen Zellen der jungen Kultur, welche sich aus einzelnen noch nicht völlig abgestorbenen Zellen der alten Kultur haben entwickeln können; die übrigen in dem Bilde vorhandenen, blasser oder auch kaum gefärbten kleinen Körnchen, Kügelchen etc. stellen die degenerierten Residuen der alten Kultur dar.

Sprechen wir hier von Degenerationerscheinungen, welche bei dem Ungünstigerwerden der Lebensbedingungen eintreten, so beobachtet man andererseits unter derartigen Verhältnissen gelegentlich auch andersartige Erscheinungen. Unter gewissen Bedingungen nämlich gibt die Verschlechterung des Nährbodens resp. die Erschöpfung desselben an Nahrungsstoffen Veranlassung zu der Bildung eigentümlicher Fruchtformen, welche, teleologisch betrachtet, die Bestimmung haben, das Weiterbestehen der Art, solange die ungünstigen äusseren Verhältnisse andauern, zu vermitteln. Es ist dies die Bildung der Sporen (Dauersporen). Die Tatsache, dass bei Bakterien Sporenbildung vorkommt, wurde 1872 durch F. Cohn¹ entdeckt. Die Bildung von Dauersporen kommt fast ausschliesslich bei Bacillen vor; sie ist aber nur einer Anzahl von Bacillenarten eigentümlich, während

¹ F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 2. 1872. p. 145, 176; Heft 3. 1875. p. 188.

sie bei den anderen Bacillenarten fehlt.¹ Sie ist ferner ausnahmsweise beobachtet bei ganz vereinzelt Spirillenarten; sie soll auch bei Sarcinen² vorkommen können. Was die Bedingungen im Allgemeinen angeht, unter denen bei einer sporenbildenden Bakterienart in dem gerade vorliegenden Einzelfalle der Kultur Sporenbildung auftritt, so haben die Untersuchungen von H. Buchner³ ergeben — und dies ist ja nach dem oben Gesagten ohne Weiteres verständlich —, dass dauerndes lebhaftes Wachstum unter den günstigsten Bedingungen niemals Sporenbildung hervorruft; weiter fand Buchner, dass hingegen plötzliche Hemmung des Wachstums nach vorangegangener guter Ernährung (z. B. durch Übertragen des Bakterienmaterials aus dem Nährboden in destilliertes Wasser) zu jeder Zeit sofort Sporenbildung eintreten lässt. Hier würde es sich um eine künstliche Einleitung der Sporenbildung handeln. Unter natürlichen Verhältnissen bewirkt, wie oben bemerkt, die spontan eintretende Verschlechterung des Nährbodens das Zustandekommen der Sporenbildung. Die Sporenbildung tritt aber bei den sporenbildenden Arten nicht ohne Weiteres jedesmal ein, wenn der Nährboden sich verschlechtert; es gehören hierzu noch weitere Bedingungen, die für die verschiedenen Arten verschieden sind (z. B. Anwesenheit von freiem Sauerstoff bei sauerstoffbedürftigen Arten⁴, Herrschen einer bestimmten Temperatur etc.). Besonders hervorzuheben ist übrigens die Tatsache, dass die wichtigsten krankheitserregenden Bakterienarten die Fähigkeit der Sporenbildung nicht besitzen.

Der Vorgang bei der Sporenbildung⁵ ist im Allgemeinen der, dass zunächst eine kleine Stelle des Bacillenleibes anfängt stärker lichtbrechend zu werden, dass dann diese Stelle an Ausdehnung zunimmt

¹ Nach der Zusammenstellung von Fermi und Cano-Brusco (Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 481) sind obligat anaerobe Bacillenarten, welche keine Sporen bilden, nicht bekannt.

² cf. G. Hauser. Sitz-Ber. d. phys.-med. Soc. Erlangen. 1887. (München 1888.) p. 20; Beijerinck, Centr. f. Bakt. II. Bd. 7. 1901. p. 52, 53.

³ H. Buchner. cf. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 806. (Orig.-Mitt.)

⁴ Nach Matzuschita (Arch. f. Hyg. Bd. 43. 1902. p. 327) bilden obligat anaerobe Bacillen — bei denen unter den gewöhnlichen, d. h. anaeroben Verhältnissen der Kultur die spontan eintretende Verschlechterung des Nährbodens Veranlassung zur Sporenbildung gibt — in ihren Kulturen sehr rasch Sporen, wenn Sauerstoffzutritt zu der Kultur erfolgt, auch wenn noch keinerlei Erschöpfung an Nährmaterial eingetreten ist.

⁵ Die Literatur über Sporenbildung und Sporenbau s. bei Mühl-schlegel. Centr. f. Bakt. II. Bd. 6. 1900. p. 106 ff.

und sich durch eine feste, eigene Membran abschliesst gegen das übrige, unveränderte Bacillenprotoplasma. Es findet sich dann an der genannten Stelle ein homogenes, öartiges, stark lichtbrechendes, bei hoher Einstellung des Mikroskoptubus stark glänzend, bei tiefer Einstellung dunkel erscheinendes, meist länglichrund gestaltetes Körperchen, welches von der erwähnten Membran umschlossen wird. (Vgl. hierzu Taf. VII, Fig. 39: Lebende Milzbrandbacillenfäden mit Sporen.) Vor der Sporenbildung pflegen übrigens die eigenbeweglichen Bacillenindividuen zur Ruhe zu kommen.¹ Ist die Spore in der geschilderten Weise fertig gebildet, so beginnt der übrige Bacillenleib zu zerfallen — das geschieht ganz allmählich; häufig sind Wochen dazu notwendig —, und die Spore ist dann isoliert; sie bleibt dann unverändert, bis sie nach längerer oder kürzerer Zeit wieder auf einen günstigen Nährboden gerät. Dort keimt dann die Spore zu einem Bacillus aus, welcher sich durch Zweiteilung in der bekannten Weise weiter vermehrt. Die Sporen bezeichnet man als Dauerformen oder reproduktive Formen gegenüber den sich zerteilenden Formen, die man als vegetative oder Wuchsformen bezeichnet. Die Auskeimung der Spore, die Sporenkeimung, geht bei den verschiedenen Bacillenarten in verschiedener Weise vor sich. Bei dem Milzbrandbacillus z. B. verlängert sich die Spore in ihrer Längsachse, der Inhalt verliert sein glänzendes Aussehen, die Sporenmembran verwandelt sich ohne Weiteres in die Bacillenmembran, der Bacillus ist fertig. Bei anderen Bacillenarten kommt der Bacillus durch ein Loch in der Membran der Spore aus der letzteren heraus, die Sporenmembran kann dem jungen Bacillus wie eine Kappe aufsitzen etc.²

Die Sporenbildung kann in der Mitte des Bacillus auftreten (mittelständige Sporen), oder sie kann an einem Ende des Bacillus auftreten (endständige Sporen). In dem letzteren Falle kommt es dann, wenn die Bacillen einzeln liegen, zur Bildung sogenannter Köpfchenbakterien, Bacillen mit Köpfchensporen, Trommelschlägerformen. Bei manchen Bacillenarten, welche mittelständige Sporen bilden, kommt es bei der Sporenbildung zu einer dem Sitze der Spore entsprechenden stärkeren Auftreibung des Stäbchens in der Mitte; sind nun die Enden des Stäbchens zugespitzt, so resultiert eine deutliche Spindelform. Solche Formen bezeichnet man als *Clostridium* ($\delta \kappa\lambda\omega\sigma\tau\acute{\eta}\rho$ = Spindel). Auf Taf. VII, Fig. 39 und 40,

¹ Nach Migula (System der Bakterien. Bd. 1. Jena. 1897. p. 182) behalten anaërobe bewegliche Bacillen zur Zeit der Sporenbildung ihre Eigenbewegung.

² Vergl. A. Koch. Bot. Ztg. 1888. No. 18—22.

sind mittelständige Sporen (Milzbrand), auf Taf. VIII, Fig. 43, endständige Sporen (Tetanus) dargestellt. Man sieht auf Fig. 40 und 43 das Bacillenprotoplasma durch die angewandte Anilinfärbung tingiert (dunkel), während die Sporen mehr oder weniger ungefärbt (hell) geblieben sind. Dieselbe Erscheinung sieht man auch auf Taf. IV, Fig. 23 (*Bacillus subtilis* mit Sporen). Es hängt dieses differente Verhalten des Bacillenprotoplasma und des Sporenleibes gegen Farbflüssigkeiten auf das Engste zusammen mit der Verschiedenheit der physiologischen Eigenschaften dieser beiden Dinge im Allgemeinen. Die Bacillensporen sind echte Dauerformen. Sie sind durch eine Membran gegen die Aussenwelt abgeschlossen, welche von einer solchen Resistenz gegen äussere Einwirkungen ist, wie man sie sonst in der organischen Natur nicht wieder findet, und die speciell mit der Resistenz des Bacillenkörpers gegen äussere Angriffe gar nicht zu vergleichen ist. So sehen wir auch die Farbflüssigkeit in den Bacillenkörper eindringen, von der Sporenmembran dagegen zurückgehalten werden.

Die besprochene Art der Sporenbildung bezeichnet man als die endogene Sporenbildung, die Sporen als endogene Sporen, die Bakterienarten, bei denen diese Sporenbildung auftritt, als endospore Bakterienarten. Einzelne Autoren, namentlich de Bary und Hueppe, nehmen daneben noch eine andersartige Sporenbildung an: die Arthrosporenbildung (arthrospore Bakterien). Sie kommt nach de Bary allen den Bakterienarten zu, welche nicht endospor sind. Hier sollen einzelne Zellen, die sich zunächst in nichts von ihren Geschwistern unterscheiden, entweder ohne Änderung der Form, oder nachdem sie sich etwas vergrössert haben und event. etwas derbwandiger geworden sind, ohne Weiteres Sporenqualität annehmen; d. h. diese Zellen dienen, während die übrigen absterben, zum Ausgangspunkte einer späteren neuen Bakterienvegetation. Von einer ähnlichen Resistenz, wie sie die endogenen Sporen gegen äussere Angriffe zeigen, scheint bei den „Arthrosporen“ („Glieder sporen“) nicht die Rede zu sein. Die „Arthrosporen“ können deshalb auch nicht als Dauerformen in dem Sinne der den endogenen Sporen zukommenden Eigenschaften angesehen werden, und die ganze Frage nach den Arthrosporen hat mehr theoretische als praktische Bedeutung. Von Wichtigkeit ist es dagegen stets, zu wissen, ob eine bestimmte Bakterienart wirkliche Dauerformen, d. h. mit besonderer Resistenz ausgestattete Gebilde, zu producieren vermag; diese Eigenschaft aber findet sich nur bei den endosporen Arten.

Die Bakterien, soweit wir deren allgemeine Morphologie bisher betrachtet haben, zeigen in ihren Formverhältnissen die über-

einstimmende Eigentümlichkeit, dass einer jeden einzelnen Species ein bestimmter Formenkreis zukommt. Das ist so zu verstehen, dass bei einer jeden einzelnen Species die Zellen nicht stets eine und dieselbe Form, sondern verschiedenartige Gestaltungen darbieten, die von allen möglichen äusseren Verhältnissen beeinflusst und bedingt werden; sind die Bedingungen identische, so tritt auch dieselbe Gestaltung der Zelle auf. So sieht man z. B. bei den Bacillen und Spirillen im Allgemeinen unter günstigsten Wachstumsverhältnissen, d. h. bei schnellster Vermehrung der Zellen, kürzere Formen auftreten als unter weniger günstigen Wachstumsbedingungen. Der Formenkreis als ganzer ist bei einer jeden Bakterienart ein beschränkter; d. h. die ihn zusammensetzenden Zellformen zeigen unter einander Abweichungen, aber nur in gewissen, für jede Art besonderen Grenzen: eine unbeschränkte Variabilität der Form gibt es nicht. In diesem Sinne kann man von Formkonstanz bei den einzelnen Bakterienarten reden.¹ Selbstverständlich darf man in den genannten Formenkreis nicht alle die exorbitanten Gestaltungen einbeziehen, die, wie wir bereits oben (p. 18) sahen, bei der Degeneration der Bakterienzelle auftreten können.

Als Beispiele verschiedenartiger Gestaltung der Zellen einer und derselben Bakterienart seien die Figuren 65 und 66 auf Taf. XI genannt: Es handelt sich hier um den „*Vibrio Metschnikoff*“, welcher auf beiden genannten Bildern bei 1000 facher Vergrösserung dargestellt ist; in Fig. 65 (Muskelsaft der inficierten Taube) sind die Bakterienzellen ganz erheblich viel kleiner als in Fig. 66, Mitte des Bildes (junge künstliche Kultur). Bezüglich der Formen, die die Bakterienzellen unserem Auge darbieten, muss man selbstverständlich stets die Art und Weise berücksichtigen, in welcher das Material für die mikroskopische Untersuchung präpariert wurde. Nur solche Objekte lassen sich direkt mit einander vergleichen, die in identischer Weise behandelt sind. Eine Betrachtung der Figuren 29 und 30 auf Taf. V, die identisches Material betreffen, welches aber in verschiedener Weise präpariert wurde, zeigt, wie erheblich die Unterschiede im Aussehen bei differenter Behandlung werden können. Bezüglich der Formen der Bakterienzellen soll hier noch im Allgemeinen darauf hingewiesen werden, dass dieselben gelegentlich auch durch Lagerungsverhältnisse

¹ Für die diagnostische Beurteilung bestimmten vorliegenden Bakterienmaterials wichtig ist die Tatsache, dass ein und derselbe Formenkreis verschiedenen Bakterien-species zukommen kann. Man darf also, wie bereits oben, p. 9 gesagt, aus den Formverhältnissen im Allgemeinen nicht ohne Weiteres auf die Art schliessen.

wesentlich beeinflusst werden können. Ein Beispiel hierfür zeigt Fig. 8 (Taf. II): es handelt sich hier um im Allgemeinen geradlinig gestreckte Bacillen, die aber hier und da, in Folge der Lagerung zu einander, nicht unerhebliche Krümmungen darbieten.

Gegenüber den Bakterienarten, bei denen man — in dem oben definierten Sinne — von Formkonstanz sprechen kann, hat man nun (und dieser Standpunkt wird namentlich von Zopf vertreten) auch sogenannte pleomorphe Bakterienarten statuiert. Hierhin sollen besonders die im Wasser vorkommenden Gattungen *Cladothrix*, *Beggiatoa* und *Crenothrix* gehören. Dieselben treten in Fäden auf, welche in ihrer Dicke z. T. etwa dicken Bacillenarten entsprechen, z. T. allerdings eine erheblich grössere Dickenausdehnung besitzen. *Cladothrix* ist durch Zweigbildung ausgezeichnet, *Beggiatoa* zeigt Schwefelkörnchen im Protoplasma eingelagert, *Crenothrix* besitzt eine eisenoxydhaltige Hülle.¹ Alle drei Gattungen zeigen in ihren Fäden einen deutlichen Gegensatz von Basis und Spitze: sie sind durch Spitzenwachstum ausgezeichnet. In den Entwicklungskreislauf aller drei sollen die verschiedensten Formen (Stäbchen, Kokken etc.) gehören. Die Kochsche Schule rechnet diese Gattungen nicht zu den Bakterien, sondern zu den niederen Algen.

Was speciell *Cladothrix* angeht, so dürfte diese zweigbildende Art logischer Weise schon deshalb nicht zu den Bakterien gestellt werden, weil wir Bakterien als „Spaltpilze“, als durch Spaltung, durch Zweiteilung (cf. oben p. 12) sich vermehrende einzellige Organismen definieren, eine Zweigbildung aber voraussetzen würde, dass sich an der Zweigstelle aus einer Zelle nicht zwei, sondern drei Tochterzellen bildeten, oder aber, dass an dieser Stelle sich ausser der Zweiteilung eine Sprossung etablierte. F. Cohn, der den Gattungsnamen *Cladothrix* zuerst einführte, bezeichnet als „*Cladothrix dichotoma*“² eine Pflanze, die keine echte Verzweigung, sondern sogenannte falsche Verzweigung (Pseudoramifikation) besitzt. Später ist als „*Cladothrix dichotoma*“ von Macé³ eine Pflanze mit echter Verzweigung beschrieben worden, die dieser Autor aus

¹ Nach den Untersuchungen von Gasperini (Ann. d'ig. sper. vol. 9. 1899. p. 1ff.) braucht *Crenothrix* Eisen zu ihrem Fortkommen nicht direkt. G. rechnet *Crenothrix* zu den *Beggiatoaceen*.

² F. Cohn. Untersuchungen über Bakterien. II. (Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 3. 1875. p. 185). Ebenda Taf. V, Fig. 8, finden sich Abbildungen von *Cladothrix dichotoma*, welche später in zahlreichen Lehrbüchern reproduciert worden sind.

³ Macé. Compt. rend. Acad. des sc. Paris. t. 106. 1888. p. 1622.

Trinkwasser reinkultivierte. Mit derselben ist höchst wahrscheinlich eine Art identisch, die ich häufig in Berliner Leitungswasser angetroffen habe. Sie wächst in Nährgelatine und auf Agar bei Zimmertemperatur gut, verflüssigt die Gelatine sehr langsam, färbt die Nährböden im Umkreise der Kolonien braun. Eine Abbildung dieser Art bei 1000facher Vergrößerung findet man auf Taf. XIV, Fig. 83.

Diese und ähnliche, mit echter Verzweigung versehene, niedere chlorophyllose Algen¹ gehen heute, und zwar im Sinne der von F. Cohn eingeführten Bezeichnung, allgemein unter dem Gattungsnamen „*Streptothrix*“.² Dass aber über den Begriff „*Streptothrix*“ durchaus noch keine Übereinstimmung unter den Autoren besteht, zeigen die Tatsachen, dass (im Gegensatze zu der obigen Begriffsbestimmung, welche bei *Streptothrix* echte Verzweigung annimmt) A. B. Frank³ dieser Gattung falsche Verzweigung zuschreibt, während Migula⁴ sie in seinem System als unverzweigt hinstellt.

Eine *Crenothrix* ist auf Taf. XIV, Fig. 84, bei 250facher Vergrößerung dargestellt; die braunen Eisenoxydhydrat-Einlagerungen (cf. oben p. 11) erscheinen auf dem Photogramm dunkel. Diese *Crenothrix* wurde von mir gelegentlich in Spreewasser gefunden. Sie wächst auf unseren künstlichen Nährboden nicht.

¹ Hierhergehörige Organismen sind u. a. die von Almquist (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 189ff.) gefundenen, auf Gelatine in kreideweissen Belägen wachsenden, starken „Schimmelgeruch“ verbreitenden „*Streptothrix*-arten“; die von Rullmann (Chemisch-bakteriologische Untersuchungen von Zwischendeckenfüllungen etc. München. 1895) aufgefundene „*Cladothrix odorifera*“, die starken Erdgeruch produciert, und die der Autor später (Centr. f. Bakt. II. Bd. 3. 1897. p. 230) in „*Streptothrix odorifera*“ umgetauft hat; die von Beijerinck (Centr. f. Bakt. II. Bd. 6. 1900. p. 2ff.) in Erde sehr verbreitet angetroffene „*Streptothrix chromogena*“. Ferner gehören hierher einige thermophile, d. h. bei höheren Temperaturen (über 50° C.) wachsende Arten, wie solche von Globig (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1897. p. 303), ferner von Kedzior (Arch. f. Hyg. Bd. 27. 1896. p. 328), von Frl. Tsiklinsky (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. No. 6, 1903. No. 3), sowie von Sames (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 360) beschrieben worden sind; auch Dr. Pretti fand (im Hyg. Institut zu Berlin) eine solche Art. — Von pathogenen Organismen gehört namentlich der *Actinomyces* pilz in diese Gruppe (siehe später).

² F. Cohn beschrieb 1875 die „aus einer talgartigen Masse im Tränenkanälchen eines Menschen“ gewonnene „*Streptothrix Foersteri*“ (Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 3. 1875. p. 186. Abbildung ebenda Taf. V, Fig. 7).

³ A. B. Frank, Leunis' Synopsis der Pflanzenkunde. 3. Aufl. Bd. 3. 1886. p. 619.

⁴ Migula. System der Bakterien. Bd. 1. Allg. Teil. Jena. 1897. p. 47.

Es ist hier darauf aufmerksam zu machen, dass seit einer Reihe von Jahren bei einigen Mikroorganismenarten, deren Bakteriennatur bis dahin von keiner Seite bestritten worden war, gelegentlich Zweigbildung beobachtet worden ist. So u. a. bei dem Tuberkelbacillus von E. Klein¹, Fischel², Coppen-Jones³, Bruns⁴, Semmer⁵, Babes und Levaditi⁶, Craig⁷, Dorset⁸; von Moeller⁹ bei seinem säurefesten „Grasbacillus II“; von Olschanetzky¹⁰ bei einem säurefesten Bacillus aus Eiter; bei dem Diphtheriebacillus von C. Fraenkel¹¹, Bernheim und Folger¹², Kurth¹³, Hill¹⁴; bei Pseudodiphtheriebacillen von Kanthack¹⁵, C. Fraenkel¹⁶; bei dem Pestbacillus von Müller, Albrecht und Ghon¹⁷, von Kolle¹⁸; bei dem Rotzbacillus von H. Marx¹⁹, Galli-Valerio²⁰, Conradi²¹; bei Pneumokokken und Streptokokken von Stolz²²; bei *Spirillum Undula minus*

¹ E. Klein. Centralbl. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 794.

² Fischel. Untersuchungen über d. Morph. u. Biol. d. Tuberkulose-Erregers. Wien und Leipzig. 1893.

³ Coppen-Jones. Centralbl. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 71; Bd. 20. 1896. p. 395.

⁴ Bruns. Ebenda. Bd. 17. 1895. p. 824.

⁵ Semmer. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 21. 1895. p. 212.

⁶ Babes und Levaditi. Comptes rendus Acad. des sc. Paris. 5 avril 1897; Arch. de méd. expér. et d'anat. path. t. 9. 1897. p. 1041 (Actinomyces-form des Tuberkelbacillus).

⁷ Craig. Journ. of exper. med. vol. 3. 1898. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 26. p. 231.

⁸ Dorset. Bureau of animal industry. 18. Rep. Washington. 1902. p. 572.

⁹ Moeller. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 370.

¹⁰ Olschanetzky. Ebenda. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 20.

¹¹ C. Fraenkel. Hyg. Rundschau. 1895. No. 8.

¹² Bernheim und Folger. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 1: (Mit Photogrammen.)

¹³ Kurth. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 425. Mit Photogramm.

¹⁴ Hill. Journ. of the Boston soc. of med. sc. 1899. Januar.

¹⁵ Kanthack. Centr. f. Bakt. Bd. 20. 1896. p. 296.

¹⁶ C. Fraenkel. Hyg. Rundschau. 1896. p. 979.

¹⁷ Müller, Albrecht und Ghon. Bericht der Oesterr. Kommission über die Beulenpest in Bombay. Wien 1898/99.

¹⁸ Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 399.

¹⁹ H. Marx. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 274.

²⁰ Galli-Valerio. Ebenda. Bd. 26. 1899. p. 178.

²¹ Conradi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 161ff.

²² Stolz. Centr. f. Bakt. Bd. 24. 1898. p. 342.

und *Vibrio Rugula* von Kutscher und Zettnow¹; bei einem denitrifizierenden *Vibrio* von Sewerin²; bei einem nicht genau definierten *Bacillus* von Stolz.³ Über die Bedeutung dieser Zweigbildungen⁴ gehen die Meinungen der Autoren noch auseinander. Mit Sicherheit ist nur festgestellt, dass in jungen Vegetationen sich solche Zweigbildungen nicht finden, dass sie aber gelegentlich in älteren Kulturen gefunden werden. Es liegt deshalb, wie ich⁵ das schon 1898 ausgesprochen habe, nach meiner Ansicht kein triftiger Grund vor, die Arten, bei denen diese Verzweigungen gefunden worden sind, aus dem Reiche der Spaltpilze zu verweisen und sie zu den Fadenpilzen zu stellen, wie das in der Tat von manchen Seiten geschieht. Bei einem Fadenpilz ist eben schon die junge Vegetation durch Zweigbildung, und zwar durch regelmässig auftretende Zweigbildung, ausgezeichnet. Dass in älteren Bakterienkulturen die mannichfachsten Formveränderungen der Zellen vorkommen, ist ja genugsam bekannt (cf. oben p. 18). Damit soll nicht gesagt sein, dass alle die oben genannten, bei einzelnen Bakterienarten gelegentlich zu beobachtenden Zweigbildungen als „Involutionsformen“ aufzufassen seien. Für einen Teil der beobachteten Gebilde dürfte diese Deutung aber die wahrscheinlichste sein.⁶

¹ Zettnow. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 86. (Photogramme daselbst auf Taf. II, Fig. 66, 69 und 71.) — Reichenbach (Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 556; Arbeit mit Photogrammen) ist es fraglich, ob seitliche Fortsätze, welche er bei *Spirillum rubrum* an den Fäden beobachten konnte, als echte Verzweigungen anzusehen sind, da diese Fortsätze nie in ein wirkliches *Spirillum* übergingen.

² Sewerin. Centr. f. Bakt. II. Bd. 3. 1897. p. 512.

³ Stolz. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897. p. 156.

⁴ Über Zweigbildung bei Bakterien vergl. auch Babes, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 412 ff.; ebenda Bd. 5. 1888. Taf. II, Fig. 16.

⁵ Günther. 5. Aufl. dieses Buches, p. 23.

⁶ So sehen z. B. auch Abbott und Gildersleeve (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1903. p. 273 ff.) nach ihren Untersuchungen die durch den Diphtheriebacillus gebildeten verzweigten Formen nicht als eine Phase der normalen Entwicklung an, sondern vielmehr als Involutions- oder Degenerationserscheinung, die unter ungünstigen Bedingungen auftritt. — In einer vor Kurzem erschienenen Arbeit über „teratologische Wuchsformen (Involutionsformen)“ der Bakterien (Arb. a. d. Kais. Ges.-A. Bd. 21. 1904. p. 385 ff.) kommt Maassen zu dem Ergebnis, dass speciell auch die bei vielen Arten zu beobachtenden Verzweigungen, welche er — neben anderen Gestaltumbildungen — bei dem Wachstum der betreffenden Arten in bestimmten, ungünstig zusammengesetzten Nährböden auftreten sah, als pathologische Formen aufzufassen sind und für die Stellung der Bakterien im System nicht ausschlaggebend sein können.

II.

Allgemeine Lebensbedingungen der Bakterien.

Desinfektion. Sterilisation. Antiseptik. Aseptik.

Die Bedingungen, welche vorhanden sein müssen, damit Bakterienwachstum ermöglicht werde, sind je nach den verschiedenen Bakterienarten verschieden. Im Allgemeinen ist zunächst ein gewisser Wassergehalt des Nährbodens erforderlich, ohne den ja überhaupt organisches Leben undenkbar ist; ferner erfordern die allermeisten Bakterienarten einen Gehalt des Nährbodens an höheren organischen Verbindungen, da sie ihres Chlorophyllmangels wegen nicht im Stande sind, aus der Kohlensäure der Luft ihren Kohlenstoffbedarf zu entnehmen. Es bilden jedoch, wie bereits oben (p. 11) angegeben, einzelne Arten hierin eine Ausnahme; diese besitzen Chromophyll und vermögen Kohlensäure resp. Karbonate zu zerlegen. Diese wenigen Chromophyll führenden Bakterienarten sind auf Licht angewiesen¹; für die übrigen Arten jedoch, also für die grosse Mehrzahl der Bakterien, ist das Licht durchaus kein wachstumbegünstigender, sondern durchgängig ein wachstumschädigender, und zwar sehr erheblich schädigender Faktor.² Hueppe und Heraeus³ haben die wichtige Tatsache festgestellt, dass bei Bakterien auch eine „Chlorophyllwirkung ohne Chlorophyll“ vorkommt. D. h. es gibt chromophyllfreie Bakterien, welche ihren Kohlenstoffbedarf durch Assimilierung von Kohlensäure (in Form von Ammoniumkarbonat geboten) decken. Winogradsky⁴

¹ cf. Th. W. Engelmann. Die Purpurbakterien und ihre Beziehungen zum Licht. (Bot. Ztg. 1888. No. 42—45.)

² cf. weiter unten, Schluss dieses Abschnittes.

³ Hueppe und Heraeus. 60. Vers. Deutscher Naturf. u. Aerzte. Wiesbaden 1887. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 419.

⁴ Winogradsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890. (Mehrere Arbeiten.)

hat eine derartige Bakterienart reinkultiviert und (wegen ihrer nitrifizierenden [Oxydation des Ammoniaks] Eigenschaften) als „Nitromonas“ bezeichnet. (Siehe den nächsten Abschnitt bei „Nitrifikation.“) Natanssohn¹ fand Bakterien, die (unter Oxydation von Schwefelwasserstoff oder Thiosulfat) die Fähigkeit besitzen, Kohlensäure zu reducieren und daraus ihren Kohlenstoffbedarf zu decken. Beijerinck² bestätigte dies und fand weiter Bakterien, die, unter Benutzung von freiem Schwefel als Energiequelle, Kohlensäure als Kohlenstoffquelle verwenden; [die letztgenannten Bakterien haben denitrifizierende Eigenschaften (siehe den nächsten Abschnitt).

Alle Bakterien sind wegen des Stickstoffgehaltes ihres Protoplasma-körpers auf stickstoffhaltigen Nährboden angewiesen; am besten eignen sich als stickstoffhaltiges Nährmaterial Eiweissstoffe; jedoch scheinen für viele Arten selbst die einfachsten Stickstoffverbindungen, namentlich Ammoniaksalze, als Stickstoffquellen zu genügen. (Über eiweissfreie Nährlösungen für Bakterien siehe hinten Abschnitt V, 2.)

Durch gewisse Arten von Bakterien wird der freie Stickstoff der atmosphärischen Luft assimiliert. Namentlich in den Wurzelknöllchen der Leguminosen spielen sich derartige Prozesse ab. Zuerst zeigten Hellriegel und Wilfarth³, dass bei den Papilionaceen Assimilierung freien Stickstoffs mit Hülfe von Mikroorganismen stattfindet. Die Reinzüchtung der fraglichen Bakterien gelang zuerst (1888) Beijerinck⁴ („*Bacillus radicola*“). Eine noch nicht entschiedene Frage ist es, ob es sich bei diesen in Symbiose mit der Wirtspflanze lebenden Knöllchenbakterien um eine einheitliche Art handelt, oder ob die bei den verschiedenen Leguminosenspecies festzustellenden Unterschiede in den Eigenschaften der Bakterien auf Anpassungserscheinungen zurückzuführen sind und es sich also um Rassen handelt, welche zu einer einzigen Bakterienspecies gehören.⁵ Wie in den Wurzelknöllchen der Leguminosen, so findet auch in den Wurzelanschwellungen („*Mycorrhizen*“) von *Alnus*-(Erlen) und

¹ Natanssohn. Mitt. zool. Stat. Neapel. Bd. 15. 1903; citiert nach Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1904. p. 594.

² Beijerinck. Ebenda.

³ Die erste Mitteilung von Hellriegel findet sich: Tagebl. d. 59. Vers. Deutscher Naturf. u. Aerzte. Berlin. 1886. p. 290.

⁴ Beijerinck. Bot. Ztg. Bd. 46. 1888.

⁵ Buhlert (Centr. f. Bakt. II. Bd. 9. 1902. p. 284), welcher bei C. Fraenkel arbeitete, nimmt eine einzige Art an; Hiltner (Arb. a. d. biol. Abt. am Kais. Ges.-A. Bd. 3. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 10. p. 668) unterscheidet zwei Arten: *Rhizobium radicola* und *Rh. Beijerinckii*.

Podocarpusarten (zu den Koniferen gehörig) sowie einiger anderer Pflanzengattungen Sammlung freien Stickstoffs statt (Hiltner¹). Zur Orientierung über das Thema der Stickstoffassimilierung in den Wurzelknöllchen sei im Übrigen auf die zusammenfassenden Übersichten von Stutzer², Jacobitz³, Süchting⁴ verwiesen.

Mit der Bezeichnung „oligonitrophil“ hat Beijerinck⁵ solche Bakterienarten belegt, welche sich in Nährmedien entwickeln können, denen Stickstoffverbindungen nicht absichtlich zugefügt sind. Diese Bakterien haben, wie die vorhergenannten, die Fähigkeit, den freien Stickstoff der Atmosphäre zu assimilieren. Beijerinck isolierte eine hierhergehörige (nicht sporenbildende) Art, „*Azotobacter chroococcum*“, die in Erde ganz gemein vorkommt.⁶

Einen (sporenbildenden) *Bacillus* (Buttersäuregährungserreger), der die Fähigkeit besitzt, in stickstofffreien Kulturmedien zu leben und freien Stickstoff zu assimilieren, hat Winogradsky⁷ (1895) aus Petersburger Boden isoliert; allgemeine Verbreitung im Boden scheint demselben nicht zuzukommen.

Mit dem Namen „Alinit“ wird ein bakterienhaltiges Düngpräparat bezeichnet, welches zur Stickstoffanhäufung in (mit Körnerfrüchten bestelltem) Boden Veranlassung geben soll.⁸

¹ Hiltner. Landw. Vers.-Stat. Bd. 46. 1895. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 2. p. 97; Arb. a. d. biol. Abt. am Kais. Ges.-A. Bd. 1. 1900. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 7. p. 202.

² Stutzer. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 68 ff.; ebenda. Bd. 2. 1896. p. 650 ff.

³ Jacobitz. Ebenda. Bd. 7. 1901. p. 783 ff.

⁴ Süchting. Ebenda. Bd. 11. 1904. p. 377 ff.

⁵ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 7. 1901. p. 561 ff.

⁶ Nach einer weiteren Mitteilung von Beijerinck und van Delden (ebenda. Bd. 9. 1902. p. 3) vermag *Azotobacter chroococcum* in Reinkultur nicht, Stickstoff zu assimilieren, sondern nur in Symbiose mit gewissen anderen Bakterien, die ihrerseits die Fähigkeit der Stickstoffbindung bei der Symbiose erlangen. Dieser Ansicht treten Gerlach und Vogel (ebenda. p. 882) nicht bei; nach ihren Versuchen bewirkt *A. chrooc.* allein Stickstoffsammlung.

⁷ Winogradsky. Arch. des sc. biol. t. 3. 1895; Centr. f. Bakt. II. Bd. 9. 1902. p. 43 ff. An letzterer Stelle, p. 112, schöne mikrophot. Tafel.

⁸ Der wirksame „Alinitbacillus“ (*Bac. Ellenbachensis* α Caron; nach dem Rittergutsbesitzer Caron auf Ellenbach) ist ein sporenbildender, der Gruppe der Heubacillen bzw. des *Bac. Megatherium* nahestehender Mikroorganismus; das Präparat wird von der „Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.“ in Elberfeld in den Handel gebracht. Vergl. über diesen Gegenstand die Arbeiten von Stutzer und Hartleb (Centr. f. Bakt. II. Bd. 4. 1898. No. 1—2); Heinze (ebenda. Bd. 8. 1902. p. 391 ff.).

Der für den Aufbau der Körpersubstanz der Bakterien notwendige Schwefel wird nach den Ermittlungen von Rubner¹ ganz allgemein organischen Schwefelverbindungen entnommen.

Die Existenz der sogenannten „Schwefelbakterien“ (cf. oben p. 11) ist an die Gegenwart freien Schwefelwasserstoffs gebunden, den diese Organismen durch einen Oxydationsprocess zunächst in Schwefel, dann in Schwefelsäure überführen;² die „Eisenbakterien“ (cf. oben p. 11) bilden das in ihrer Hülle eingelagerte Eisenoxyd durch einen bei ihrem Lebensprocesse stattfindenden Oxydationsvorgang aus Eisenoxydul, welches in dem Wasser ihrer Umgebung gelöst ist.³

Bekanntlich sind viele Bakterienarten Krankheitserreger, d. h. sie vermögen, in einen passenden Tierorganismus gelangt, auf Kosten des lebenden Materiales dieses Organismus sich zu vermehren. Man bezeichnet solche Bakterienarten als pathogene oder parasitische gegenüber den nicht pathogenen oder saprophytischen Arten, welche nur auf totem Materiale leben. Unter den parasitischen Arten gibt es nun solche, die in der Natur, unter gewöhnlichen Verhältnissen, nur im Körper des lebenden Tieres resp. bestimmter Tierspecies, nicht auf totem Materiale, zu gedeihen vermögen. Diese bezeichnet man als obligate (strenge, echte) Parasiten gegenüber den fakultativen (gelegentlichen) Parasiten, die sowohl im lebenden Tierkörper wie auch auf totem Nährboden zu wachsen vermögen. Von den obligat-parasitischen Bakterienarten lassen sich manche auf bestimmten, künstlich zubereiteten Nährböden kultivieren; bei anderen obligaten Parasiten ist die künstliche Kultur bis jetzt überhaupt nicht gelungen.⁴

Ferner ist die chemische Reaktion des Nährbodens für das Gedeihen der Bakterien von erheblichem Belang. Die meisten pathogenen Arten wachsen am besten bei leicht alkalischer Reaktion des Nährbodens. Gegen Säuren sind die Bakterien im Allgemeinen mehr oder weniger empfindlich; jedoch verhalten sich, wie in allen übrigen

¹ Rubner. Arch. f. Hyg. Bd. 16. 1892.

² Winogradsky. Bot. Ztg. 1887. No. 31—37.

³ Winogradsky. Bot. Ztg. 1888. No. 17.

⁴ Was die vorstehend ausgesprochene Scheidung zwischen parasitischen und saprophytischen Arten angeht, so lässt sich die Berechtigung derselben nach den Untersuchungen von Vincent (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 785 ff.) allerdings bestreiten. Dem Autor gelang es, den Bac. Megatherium sowie den Bac. mesentericus vulgatus, d. h. Bakterien, die als Saprophyten im gewöhnlichen Sinne anzusprechen sind, durch Passagekultur innerhalb der Bauchhöhle von Meerschweinchen, in Kollodiumsäckchen eingeschlossen, virulent für die Tiere zu machen.

Lebensbedingungen, auch hierin die einzelnen Arten verschieden von einander. Während z. B. der *Cholera vibrio* schon durch sehr geringe Mengen freier Säure im Nährboden in seiner Entwicklung gehemmt wird, verträgt der *Typhus bacillus* erheblich grössere Mengen der freien Säure.

Ganz ausserordentlich verschieden verhalten sich die Bakterien zu dem freien Sauerstoff. Viele Arten wachsen nur bei fortwährender ungehinderter Sauerstoffzufuhr (obligate Aërobien), bei anderen wird im Gegenteil durch den Zutritt freien Sauerstoffs die Entwicklung sofort sistiert (obligate Anaërobien), eine dritte Abteilung nimmt eine Mittelstellung ein (fakultative Anaërobien). Zu den letzteren, den fakultativen Anaërobien, gehören die meisten pathogenen Bakterienarten. Es gibt aber mehrere wichtige pathogene Arten, welche obligate Anaërobien sind.

Beijerinck¹ teilt die Bakterien nach dem Sauerstoffbedürfnis in zwei Gruppen: 1. aërophile, welche eine höhere Sauerstoffspannung vorziehen, und 2. mikroaërophile, welche eine mehr oder weniger niedrige Tension dieses Gases beanspruchen. Nach Beijerinck wachsen die „obligaten Anaërobien“ am intensivsten nicht bei absolutem Sauerstoffabschluss (obgleich sie dabei zu leben und sich zu vermehren vermögen), sondern bei einer gewissen niederen Sauerstoffspannung: sie sind nicht aërophob, sondern eben mikroaërophil. Nach Matzuschita² wachsen die „obligaten Anaërobien“ bis zu einem Höchstgehalt der umgebenden Luft von 0,0031 ‰ Sauerstoff.

Wachstum von Bakterien (obligaten und fakultativen Anaërobien) unter Abschluss von freiem Sauerstoff scheint ganz allgemein nur in Gegenwart von Zucker oder anderen, durch die jeweilige Art angreifbaren Kohlehydraten stattfinden zu können.

Aërobe sowohl wie anaërobe Bakterien nehmen bei ihrem Wachstum Sauerstoff auf: bei aërobem Wachstum wird er aus der atmosphärischen Luft entnommen, bei anaërobem Wachstum aus dem Nährboden abgespalten. (Alle Bakterien, soweit untersucht, geben bei ihrem Wachstum Kohlensäure ab.)³

Die Bezeichnung „fakultative Anaërobien“ will Beijerinck⁴ durch „temporäre Anaërobien“ ersetzt wissen, „weil die so-

¹ Beijerinck. Arch. Néerland. t. 2. 1899. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 6. p. 341.

² Matzuschita. Arch. f. Hyg. Bd. 43. 1902. p. 327.

³ cf W. Hesse. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 17 ff.

⁴ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 3. 1897. p. 41. Anm. 3.

genannten fakultativen Anaëroben nur zeitweilig ohne Sauerstoff wachsen können“.

Beijerinck¹ hat Methoden angegeben, „Atmungsfiguren“ beweglicher Bakterien darzustellen; diese Figuren (welche dadurch entstehen, dass die in Wasser etc. vorhandenen resp. in dasselbe eingebrachten Bakterienzellen die ihnen bezüglich der Sauerstoffspannung günstigste Stelle der Flüssigkeit aufsuchen und dort sichtbare Anhäufungen bilden) zeigen ohne Weiteres das grössere oder geringere Bedürfnis nach freiem Sauerstoff, welches der untersuchten Bakterienart zukommt. Beijerinck unterscheidet unter den Atmungsfiguren drei Typen: den „Aërobientypus“, den „Anaërobientypus“² und den zwischen beiden stehenden „Spirillientypus“. (Es gelingt nach Beijerinck,³ indem man Gelegenheit zur Ausbildung solcher Atmungsfiguren gibt, Spirillen und andere Mikroorganismen aus Wasser, deren Reinkultur sonst nicht gelingt, rein abzufangen, eventuell auch zur Vermehrung zu bringen.)

Von ausserordentlicher Bedeutung für das Bakterienwachstum sind ferner die Temperaturverhältnisse. Auch hier zeigen wieder die verschiedenen Species verschiedenes Verhalten. Zunächst hat jede Art eine untere und eine obere Temperaturgrenze (Temperaturminimum, Temperaturmaximum), innerhalb deren überhaupt ein Wachstum möglich ist. Die günstigste Temperatur für die Vermehrung einer Bakterienart bezeichnet man als ihr Temperaturoptimum. Im Allgemeinen findet Bakterienwachstum statt zwischen Temperaturen von etwa 5° C. und etwa 45° C. Die Saprophyten wachsen im Allgemeinen besser bei niedrigerer, die Parasiten besser bei höherer Temperatur. Das Temperaturoptimum für die ersteren liegt gemeinhin um 20° C. herum, das der letzteren bei Körpertemperatur. (Das gilt nicht nur für solche Bakterien, die für Warmblüter pathogen sind. So fanden Emmerich und Weibel⁴ als Erreger einer Forellenseuche eine Bakterienart, deren Temperaturoptimum zwischen 10° und 15° C. liegt.)

Einzelne Bakterienarten jedoch fallen bezüglich ihrer Temperaturansprüche vollständig aus dem vorstehend gezeichneten Rahmen heraus.

¹ Beijerinck. Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. No. 25.

² Den „Anaërobientypus“ hat Beijerinck — gemäss seiner oben (l. c. 1899) citierten neuen Gruppierung der Bakterien nach dem Sauerstoffbedürfnis — wieder fallen lassen.

³ Beijerinck. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. No. 1.

⁴ Emmerich und Weibel. Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 9.

Miquel¹ war der Erste, welcher (1881) einen Bacillus (im Seiwasser) entdeckte, der das Vermögen hatte noch bei einer Temperatur zwischen 69° und 70° C. zu wachsen. R. Koch² und Globig³ haben dann nachgewiesen, dass Mikroorganismen (speciell Bacillenarten), welche das Vermögen haben sich bei Temperaturen von 50—70° C. zu entwickeln, in den oberflächlichen Bodenschichten in weitester Verbreitung und regelmässig vorhanden sind. (Weiteres über derartige „thermophile“ Organismen, zu denen auch die oben [p. 24] erwähnten, bei höheren Temperaturen gedeihenden Streptothrixarten gehören, siehe hinten im Abschnitt C.)

Den Gegensatz zu den genannten thermophilen Organismen bezüglich ihrer Temperaturansprüche bilden Bakterienarten, welche die Fähigkeit haben, bei 0° C. sich zu vermehren. Solche Arten wurden zuerst (1887) von Forster⁴ aufgefunden. Dann fand Fischer⁵ (und zwar im Kieler Hafen und Boden) solche Bakterienarten, und fernere Untersuchungen von Forster⁶ über den Gegenstand haben ergeben, dass in unserer Umgebung (Wasser, Boden, Strassenschmutz, Milch etc.) sich ganz gewöhnlich zahlreiche Keime finden, welche bei 0° C. zu gedeihen vermögen. Dieselben finden sich nicht etwa nur im Winter, sondern auch im Sommer. Forster bezeichnet sie als „glaciale“⁷ Bakterien. Ihr Temperaturoptimum liegt im Allgemeinen nicht unter 20° C.; bei 37° C. wachsen die meisten hierhergehörigen Arten nicht oder nur kümmerlich; bei 25° C. erfolgt, wie M. Müller⁸ in Forsters Institut feststellte, die Vermehrung im Durchschnitt 24 mal so schnell wie bei 0° C. Übrigens gibt es auch Faden- und Sprosspilze, welche bei 0° C. zu wachsen vermögen.

Bezüglich der Bedingungen, welche die Bakterien an den Nährboden resp. an die Aussenverhältnisse stellen, ist im Allgemeinen noch

¹ Miquel, *Annuaire de l'observatoire de Montsouris pour 1881*. p. 464; *Les organismes vivants de l'atmosphère*. 1883. p. 182 (citirt nach Globig, *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 3. p. 320).

² R. Koch. *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 3. 1887. p. 295.

³ Globig. *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 3. 1887. p. 321.

⁴ Forster. *Centr. f. Bakt.* Bd. 2. 1887. p. 340.

⁵ Fischer. *Ebenda.* Bd. 4. 1888. No. 3.

⁶ Forster. *Ebenda.* Bd. 12. 1892. No. 13.

⁷ Beijerinck (*Centr. f. Bakt.* II. Bd. 7. 1901. p. 54) nennt sie „kryophil“ (*τὸ κρύος* = Eiskälte).

⁸ M. Müller. *Arch. f. Hyg.* Bd. 47. 1903. p. 127 ff. Die Arbeit sei zur Orientierung über das Gebiet der „glacials“ Bakterien empfohlen; p. 132 findet sich das Eiskalorimeter, in welchem Forster die Züchtung bei der konstanten Temperatur von 0° C. vornimmt, abgebildet und beschrieben.

darauf aufmerksam zu machen, dass man bei vielen Arten eine allmählich zu Stande kommende Gewöhnung (Anpassung) an einen der Art Anfangs nicht zusagenden Nährboden resp. an nicht zusagende äussere Verhältnisse beobachtet hat. Besonders bei zahlreichen pathogenen Arten hat man ein derartiges Verhalten konstatiert. Freilich sind damit stets gewisse Änderungen auch in den Lebensäusserungen verknüpft, die manchmal den Verlust sehr wichtiger, für die Art ursprünglich charakteristischer Eigenschaften bedeuten. Bezüglich der Anpassungsvorgänge ist sehr wichtig die von Dieudonné¹ festgestellte Tatsache, dass bestimmte Bakterienarten unter Umständen dadurch an Temperaturverhältnisse, die ihnen a priori nicht zusagten, gewöhnt werden können, dass man eine grössere Reihe von Umzüchtungen vornimmt mit ganz allmählich geänderten Temperaturbedingungen. In ähnlicher Weise gewöhnte Kossiakoff² Milzbrandbacillen allmählich an sublimathaltige Nährflüssigkeit: während sie zuerst in einer Kalbsbouillon mit einem Quecksilberchloridgehalt von 1:20000 nicht mehr fortkamen, wuchs ein bestimmter Stamm schliesslich sogar bei einem Gehalt von 1:14000.

Vorstehend haben wir versucht, die wichtigsten Punkte, auf die es für das Bakterienwachstum im Allgemeinen ankommt, zu skizzieren. Eine jede Art stellt bezüglich jedes einzelnen Punktes ihre besonderen Ansprüche. Sind die Bedingungen resp. eine oder mehrere derselben ungünstig, so kommt es auf den Grad des Missverhältnisses an bezüglich der daraus resultierenden Folgen. Bei minder ungünstigen Verhältnissen wird das Wachstum nur verzögert oder auch inhibiert (Entwicklungshemmung), die weitere Vermehrungsfähigkeit aber noch nicht aufgehoben; bei längerer Andauer der ungünstigen Verhältnisse resp. wenn die Qualität der Verhältnisse eine noch ungünstigere wird, kann auch die fernere Vermehrungsfähigkeit endgültig aufgehoben werden (Vernichtung).

Was speciell ungünstige Temperatureinflüsse angeht, so ist darüber im Allgemeinen Folgendes zu sagen: Setzt man eine Bakterienart Temperaturen aus, die ausserhalb der für ihr Wachstum noch geeigneten Grenztemperaturen liegen, so tritt zunächst eine Sistierung der Entwicklung ein. Die weiteren Wirkungen sind jedoch ganz verschieden, je nachdem die einwirkende Temperatur unterhalb des Temperaturminimums oder oberhalb des Temperaturmaximums der Art liegt.

¹ Dieudonné. Arb. a. d. Kais. Ges.-A. Bd. 9. 1894.

² Kossiakoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1887. p. 474, 475.

Selbst die niedrigsten künstlich zu erzeugenden Temperaturen (wie sie z. B. unter Anwendung flüssiger Luft erhalten werden: —180 bis —190° C.) vermögen im Allgemeinen die fernere Entwicklungsfähigkeit der Bakterien und speciell auch den Grad des pathogenen Vermögens (die Virulenz) krankheitserregender Bakterien nur langsam zu schädigen¹, während andererseits bei Temperaturen von 55° bis 60° C. die vegetativen Formen der Bakterien — im feuchten Zustande erhitzt — im Allgemeinen in kurzer Zeit sicher getötet werden.² Ganz anders freilich verhalten sich die Bacillensporen (cf. oben p. 21), zu deren Vernichtung stets ganz erheblich höhere Temperaturen erforderlich sind.³

¹ Die Literatur über dieses Gebiet siehe bei J. Meyer (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 28. 1900. p. 594 ff.); ferner bei Sedgwick und Winslow (Memoirs of the Amer. acad. of arts and sciences. vol. 12. 1902. p. 478 ff.). Nach den Untersuchungen der letztgenannten Autoren (p. 499) wirkt abwechselndes Einfrieren und Auftauen etwas stärker schädigend als konstante Einwirkung der Kälte.

² Das gilt natürlich nicht für die oben (p. 33) erwähnten thermophilen Bakterienarten. Andererseits kommen auch nicht-thermophile Arten vor, bei denen die Absterbetemperatur der vegetativen Zellen erheblich höher liegt, als oben angegeben. So isolierten Russell und Hastings (Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 339 ff.) aus Milch einen kleinen Mikrokokkus, dessen Wachstumsoptimum zwischen 20 und 25° C. liegt und der bei 38° C. nur noch dürftig wächst; seine Absterbetemperatur (bei Suspension in flüssigen Nährböden) liegt bei 76° C.

³ Um die Resistenz einer bestimmten vorliegenden Bakterienkultur gegen die Einwirkung einer bestimmten Temperatur zu prüfen, verfährt man in einfachster Weise so, dass man das Reagensglas, welches die Kultur enthält (die entweder bereits in flüssiger Form vorliegt oder durch Aufschwemmung des Materials in sterilem Wasser in flüssige Form gebracht ist), in ein Wasserbad eintaucht, welches auf die in Frage kommende Temperatur eingestellt ist, darin zunächst kurze Zeit kräftig hin- und herschüttelt und dann so lange ruhig stehen lässt, bis die Prüfungszeit verstrichen ist. Dann nimmt man das Reagensglas heraus und taucht es sofort in bereitstehendes kaltes Wasser, in welchem man es ebenfalls zunächst kräftig hin- und herschüttelt. Nach geschehener Abkühlung können sofort Probenimpfungen aus der Kulturflüssigkeit heraus auf andere Nährböden gemacht werden, welche dann Aufschluss darüber geben, ob Abtötung erfolgt ist oder nicht.

Wünscht man nur darüber Auskunft, ob bei der geschehenen Beeinflussung sämtliche Zellen abgetötet sind oder ob die Beeinflussung zur völligen Abtötung des Materials nicht ausgereicht hat, so macht man am besten in flüssige Nährböden hinein Abimpfungen (nicht zu kleiner Quantitäten) der bakterienhaltigen Flüssigkeit. Wünscht man dagegen Genaueres über die Wirkung der Beeinflussung zu erfahren, d. h. wünscht man zu wissen, ein wie hoher Prozentsatz der Bakterienzellen durch die Beeinflussung

Liegen die Bedingungen, und zwar nicht nur die Temperaturbedingungen, sondern die gesamten Lebensbedingungen, in einem gegebenen Falle zufällig so, dass in jedem einzelnen Punkte die Ansprüche auf das Beste erfüllt sind, so ist das Wachstum das üppigste, schnellste, das überhaupt möglich ist. Gewöhnlich liegen die Bedingungen aber nicht in allen Punkten so günstig. Es ist nun in dieser Beziehung äusserst interessant, dass ungünstige Bedingungen des einen Punktes durch günstige eines anderen Punktes kompensiert werden können. Zum besseren Verständnis dieser wichtigen Tatsache will ich einige Beispiele anführen. Der Cholera-vibrio wächst auf geeignetem Nährboden bei Zimmer- sowohl wie bei Brüttemperatur; bei der letzteren wächst er aber stets erheblich besser. Der Cholera-vibrio wächst ferner am besten auf einem leicht alkalischen Nährboden; gegen geringste Mengen freier Säure zeigt er sich empfindlich. Bringt man ihn nun auf die (leicht sauer reagierende) gekochte Kartoffel, so wächst er bei Zimmertemperatur (16—18° C.) hier nicht; er wächst aber auf diesem ihm recht wenig zusagenden Nährboden, wenn man denselben in den Brütschrank stellt. Es ist hier also die ungünstige chemische Beschaffenheit des Nährbodens kompensiert worden durch die sehr günstigen Temperaturverhältnisse. Etwas Analoges beobachtet man z. B. auch bei den Milzbrandbacillen, welche ebenfalls sowohl bei Zimmer- wie bei Brüttemperatur, bei der letzteren aber stets erheblich besser, gedeihen. Bringt man diese Organismen in eine Nährgelatine (cf. weiter unten), der soviel Sublimat zugesetzt ist, dass 400000 Teile des Nährbodens 1 Teil Sublimat enthalten, so wachsen hier die Milzbrandbacillen bei Zimmertemperatur durchaus nicht. Bringt man die Sublimatgelatine aber in den Brütschrank, so gedeihen nun die Milzbrandbacillen auf ihr. Bei Brüttemperatur (36° C.) wirkt entwicklungshemmend auf Milzbrandbacillen erst etwa das Zehnfache von demjenigen Gehalt des Nährbodens an Sublimat, der bei Zimmer-temperatur das Wachstum verhindert (Behring).¹

Veränderungen in den Kulturbedingungen haben ausnahmslos eine Veränderung auch der Lebensäusserungen zur Folge. Die letztere kann geringfügiger Natur sein, sich auf Änderung in der Schnelligkeit des Wachstums etc. beschränken. Sie kann jedoch

eventuell abgetötet wurde, so muss man vor sowohl wie nach der Beeinflussung für ein bestimmtes Volumen der Bakteriensuspension eine Auszählung der entwicklungsfähigen Zellen vornehmen. Das geschieht unter Benutzung fester Nährböden (Gelatine, Agar) in ähnlicher Weise, wie bei Wasseruntersuchungen verfahren wird (Zählplatten).

¹ Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 398.

auf der anderen Seite auch sehr wesentlicher Natur sein und wichtige Umänderungen in dem gesamten Lebensprocesse der Art bedeuten. So wächst z. B. der *Bacillus prodigiosus* am besten bei Zimmertemperatur. Er produciert hier auf den Nährböden einen intensiv roten Farbstoff: Hand in Hand damit geht die Produktion von Trimethylamin (Geruch nach Heringslake). Züchtet man den genannten *Bacillus* bei Brüttemperatur, so bleibt sowohl die Farbstoffproduktion wie auch die Bildung von Trimethylamin vollständig aus. Im Übrigen ist das Wachstum ein sehr gutes bei der Brüttemperatur.

Im Anschluss an die geschilderten allgemeinen Lebensbedingungen der Bakterien möge hier ein Kapitel kurz berührt werden, welches in seinen Grundlagen mit den Bedingungen für das Leben und Sterben der Bakterien auf das Engste verknüpft ist: das Kapitel der Desinfektion.

Wenn irgend welche Gegenstände desinficiert werden sollen, so heisst das so viel, als: es sollen die an oder in ihnen befindlichen krankheitserregenden organischen Keime getötet werden, ohne dass, falls die zu desinficierenden Gegenstände Gebrauchsgegenstände sind, diese selbst erheblich geschädigt resp. unbrauchbar gemacht werden. Der letztere Punkt, d. h. die Rücksichtnahme auf die fernere Brauchbarkeit der zu desinficierenden Gegenstände, ist aber von untergeordneter Bedeutung gegenüber dem anderen Punkte: der Notwendigkeit der endgültigen Vernichtung der pathogenen organischen Keime. Wir haben bereits (cf. oben p. 21 und 35) gesehen, dass die Bakterienkeime von sehr verschiedener Resistenz gegen äussere Einwirkungen sind, je nachdem es sich um vegetative Formen oder um Sporen handelt. Ein Desinfektionsverfahren, welches allgemeine Anwendbarkeit für jedwede Form von Infektionskrankheit haben soll, muss demnach so eingerichtet sein, dass durch dasselbe die widerstandsfähigsten Sporen, welche wir bei krankheitserregenden Bakterien kennen, getötet werden. Handelt es sich um ein Desinfektionsverfahren, welches nur für die Zerstörung ganz bestimmter Krankheitskeime, nur für die einer einzelnen Infektionskrankheit, bestimmt ist, so braucht dasselbe natürlich nur auf die specielle Natur der in Frage kommenden Krankheitserreger Rücksicht zu nehmen.

Ein dem Begriffe der Desinfektion sehr nahestehender Begriff ist der der Sterilisation; man versteht hierunter das Keimfrei- (Steril-) machen irgend welcher Instrumente, Apparate, Nährböden etc., wobei man nicht speciell an krankheitserregende Keime, sondern an Keime von Organismen überhaupt denkt.

Die Tötung von Bakterienkeimen kann durch die verschiedenartigsten äusseren Beeinflussungen bewerkstelligt werden. Durch Austrocknen (Wasserverlust) können die Keime vernichtet werden, durch Einwirkung des Lichtes, der Elektrizität etc. Namentlich aber kommen hier zwei andere Arten der Beeinflussung in Frage: die Behandlung des Bakterienmaterials mit hohen Temperaturen und mit chemischen Mitteln (Desinfektionsmitteln).

Bei allen diesen Beeinflussungen zeigen die Sporen der Bakterien eine grössere Resistenz als die vegetativen Zellen.¹ (So sind Sporen z. B. durch Austrocknen im Allgemeinen überhaupt nicht zu schädigen.) Unter den vegetativen Zellen sind im Allgemeinen diejenigen von Mikrokokken resistenter als die vegetativen Zellen der Bacillen, und unter den letzteren haben im Allgemeinen die vegetativen Zellen nichtsporenbildender Bacillen eine grössere Resistenz als diejenigen sporenbildender; eine verhältnismässig sehr geringe Resistenz zeigen im Allgemeinen die Vibrionen (Kommabacillen). Es ist übrigens sehr wahrscheinlich, dass die einzelnen Bakterienindividuen, welche in irgend einer bestimmten Bakterienkultur vorhanden sind, sich in Bezug auf ihre Resistenz gegen äussere Beeinflussungen unter einander ungleich verhalten. Wenigstens ist durch Geppert² die wichtige Tatsache entdeckt worden, dass die einzelnen Sporenindividuen einer und derselben, von einem sporenbildenden Bacillus hergestellten Kultur eine unter einander ganz ungleiche Resistenz zeigen können.

Was die verschiedenartigen bakterienschädigenden Beeinflussungen angeht, so wollen wir zunächst die Beeinflussung durch hohe Temperaturen betrachten. Wenn wir unsere Messer, Scheren, Platindrähte etc. zum Zwecke der Benutzung bei bakteriologischen Arbeiten keimfrei haben wollen, so werden dieselben in der Flamme des Bunsenschen Gasbrenners oder in der Spiritusflamme „ausgeglüht“ resp. bis in die Nähe der Glühhitze gebracht. Die den Instrumenten anhaftenden Bakterienkeime werden dabei sämtlich augenblicklich zerstört. Wenn wir Leichen von Versuchstieren resp. die in ihnen befindlichen Bakterien unschädlich machen wollen, so verbrennen wir die Leichen im Ofen. Diese einfachen Manipulationen, bei denen sehr hohe Temperaturen zur Bakterienvernichtung in Anwendung kommen, sind nicht überall am Platze. Man hat sich deshalb mit niedrigeren Temperaturen

¹ Vergl. die grundlegende Arbeit von R. Koch „Über Desinfektion“, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 234 ff.

² Geppert. Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 36. p. 791; ebenda. 1890. No. 12. p. 274.

zu behelfen gesucht und (früher) mit stark erhitzter (trockener) Luft „desinficiert“.

Die grundlegenden Versuche von R. Koch und Wolffhügel¹ haben nun aber gezeigt, dass die trockene heisse Luft ein höchst unzweckmässiges Desinfektionsmittel ist. Damit alle Bakterienkeime getötet werden, ist dreistündige Einwirkung einer Temperatur von 140° C. notwendig, und hierbei werden „fast alle Stoffe, welche der Hitze-Desinfektion zugänglich sind, mehr oder weniger beschädigt“.² Nichts desto weniger bedienen wir uns in gewissen Fällen auch heute noch der Einwirkung von heisser trockener Luft zum Zwecke der Desinfektion, oder besser Sterilisation, wobei aber noch erheblich höhere Temperaturen als 140° C. zur Anwendung kommen. Es geschieht dies, wenn wir im Laboratorium trockene leere Glasgefässe oder Metallinstrumente, die ohne Schaden zu nehmen derartigen Temperaturen ausgesetzt werden können, steril, keimfrei machen wollen. Sie werden dann in den Trockenschrank oder Heissluftsterilisationsapparat³ gebracht, einen doppelwandigen Kasten von Schwarzblech, dessen Inneres mit Hülfe einer untergestellten kräftigen Gasflamme, und zwar durch die den Zwischenraum zwischen den Wandungen durchstreichenden Heizgase der letzteren, in wenigen Minuten auf 160—170° C. erhitzt werden kann. Die Bakterienkeime werden durch derartig hohe Temperaturen in etwa einer Stunde sämtlich sicher vernichtet.

Viel energischer als die trockene heisse Luft wirkt der heisse Wasserdampf auf Bakterien ein. Die grundlegenden Versuche von R. Koch, Gaffky und Loeffler⁴ haben in dem strömenden (d. h. frei in die Atmosphäre ausströmenden, unter dem gewöhnlichen

¹ Koch und Wolffhügel. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 301 ff.

² l. c. p. 312. — Neuere Versuche von Schumburg (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 167 ff.), welche die genannten Ermittlungen von Koch durchaus bestätigt haben, treten für ein neues Hitze-Desinfektionsverfahren ein, das mit „feuchter heisser Luft“. Luft von 100° C. Temperatur und 55—56% relativer Feuchtigkeit (erhalten dadurch, dass man „ein Wassergefäss, nicht zu nahe der Wärmequelle, in einen Raum mit heisser Luft von 100° einsetzt“) soll auch die widerstandsfähigsten sporenfreien pathogenen Bakterien, auch Tuberkelbacillen, in einer Stunde abtöten. Ledersachen werden nach Schumburg in der feuchten heissen Luft selbst in sechs bis acht Stunden nicht angegriffen.

³ Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 47.

⁴ Koch, Gaffky und Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 322 ff.

Atmosphärendrucke stehenden) ungespannten Wasserdampfe von 100° C. ein ebenso bequemes, überall leicht anzuwendendes, wie in der Sicherheit seiner Wirkung kaum mit irgend einem anderen vergleichbares Desinfektionsmittel kennen gelehrt.

Die resistentesten Krankheitskeime, welche wir kennen, sind die Milzbrandbacillensporen. Unter diesen gibt es wiederum, je nach der Provenienz des Materiales, wie v. Esmarch¹ gefunden hat, schwächer und stärker widerstandsfähige. (Ähnlich ist es auch mit anderem Bakterienmateriale: Gruber² konstatierte z. B. erhebliche Differenzen in der Resistenz von *Staphylococcus aureus*-Kulturen verschiedener Provenienz.) In den citierten v. Esmarchschen Versuchen hielten es die am stärksten widerstandsfähigen Milzbrandbacillensporen bis zu zwölf Minuten in dem strömenden Dampfe von 100° C. aus, ohne vernichtet zu werden; die Mehrzahl der Sporen zeigte sich jedoch (in Übereinstimmung mit allen späteren Beobachtungen) bereits nach fünf Minuten vernichtet. In dem strömenden Wasserdampfe von 100° C. haben wir demnach ein für alle Zwecke der Praxis genügendes, absolut zuverlässiges Desinfektionsmittel.

Die modernen Desinfektionsanstalten, wie sie von Gemeindeverwaltungen zum öffentlichen Gebrauche in den Städten eingerichtet werden, wenden fast ausschliesslich den strömenden Wasserdampf an. Im Laboratorium bedient man sich für die Zwecke der Desinfektion resp. Sterilisation durch Dampf des sog. Dampftopfes, eines mit Filz oder Asbest umkleideten, unten geschlossenen, oben offenen und hier mit einem Deckel versehenen Zink- oder Weissblechcylinders, dessen Inneres durch einen im unteren Drittel angebrachten Rost in zwei Abteilungen eingeteilt ist, von denen die untere zum Teile mit Wasser gefüllt wird, während die obere zur Aufnahme der zu sterilisierenden Gegenstände dient; das Wasser wird durch die Flamme eines unter den Kupferblechboden des Cylinders gestellten starken Gasbrenners ins Kochen gebracht.

Genau die gleiche Wirkung, die der Wasserdampf von 100° C. auf Bakterienmaterial ausübt, scheint auch dem siedenden Wasser von 100° C. (d. h. dem unter dem gewöhnlichen Atmosphärendrucke siedenden Wasser) zuzukommen.³ Nur ist die Möglichkeit der An-

¹ v. Esmarch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 5. 1888.

² Gruber. 7. int. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. London. 1891. — Centr. f. Bakt. Bd. 11. p. 115.

³ Nach neueren, im Laboratorium von Eijkman in Utrecht angestellten Untersuchungen (Eijkman. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 567; Schut. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 323 ff.) allerdings würde dem

wendung des siedenden Wassers in der Desinfektionspraxis selbstverständlich eine beschränkte. Rubner¹ macht darauf aufmerksam, dass beim Desinfizieren durch Kochen Schaumbildung zu vermeiden ist oder die Gefässe zu bedecken sind, damit der Schaum die gleiche Temperatur wie die darunter befindliche Flüssigkeit annimmt.

Noch erheblich stärker keimtötend als der ungespannte Dampf von 100° C. wirkt der gespannte Wasserdampf von höherer Temperatur. Globig² fand z. B. bei Versuchen mit den Sporen eines bestimmten, übrigens nicht pathogenen, in dem Erdboden vorkommenden Bacillus („roter Kartoffelbacillus“) Folgendes: Diese Sporen wurden

im ungespannten Dampfe von 100° C. erst nach 5½—6 Stunden vernichtet,									
„ gespannten	„	„	109—113° C. lebten sie nach 45 Min. noch,						
„	„	„	113—116° C. wurden sie in 25 Min. vernichtet,						
„	„	„	122—123° C.	„	„	„	10	„	„
„	„	„	126° C.	„	„	„	3	„	„
„	„	„	127° C.	„	„	„	2	„	„
„	„	„	130° C.	„	„	„	augenblicklich zerstört.		

Christen³ fand (ebenfalls im Erdboden) Bacillensporen von noch grösserer Resistenz. 16 stündige Einwirkung des Wasserdampfes von 100° C. vernichtete dieselben nicht; zwischen 120° und 135° C. hielten nur einzelne Proben 1—5 Minuten aus; bei 140° C. war bereits 1 Minute der Einwirkung des gespannten Dampfes genügend, das Material zu vernichten.

Aus den vorstehenden Angaben ersieht man, dass mit steigender Temperatur die Desinfektionskraft des (gespannten) Wasserdampfes zunimmt, und es liegt deshalb sehr nahe, daran zu denken, dass an Stelle der mit strömendem Dampfe arbeitenden Apparate viel besser die mit gespanntem Dampfe arbeitenden Apparate (Autoklav, Digestor) zu benutzen wären. Zweierlei steht jedoch der allgemeinen Einführung der letzteren entgegen. Wenn ein Desinfektionsapparat mit gespanntem Dampfe arbeiten soll, so setzt dies einen her-

Dampfe eine höhere Desinfektionskraft zuzusprechen sein als siedendem Wasser von gleicher Temperatur. So wurden Milzbrandsporen durch Wasserdampf von 80° C. in fünf Minuten, durch bei 80° C. siedendes Wasser erst in etwa einer Stunde abgetötet.

¹ Rubner. Lehrbuch der Hygiene. 7. Aufl. Wien. 1903. p. 907.

² Globig. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1887. p. 331.

³ Christen. Mitt. a. Kliniken u. med. Inst. d. Schweiz. III. Reihe. Heft 2. 1895.

metisch verschliessbaren Raum voraus, in welchem die Dämpfe entwickelt werden. Es ist aber, bevor der genannte Raum geschlossen wird, unumgänglich notwendig, dass auch die letzten Spuren atmosphärischer Luft aus demselben entfernt werden, dass nur („gesättigter“) Dampf in ihm enthalten ist. Denn erhitzte Luft ist ein sehr unzuverlässiges Desinfektionsmittel, wie wir oben (p. 39) gesehen haben, und es würde durch das Zurückbleiben von Luft in dem Apparate der Erfolg der Desinfektion ein zweifelhafter werden.¹ Der Zeitpunkt aber, in welchem alle Luft entfernt ist, ist gar nicht ganz leicht festzustellen; es erfordert dies jedenfalls ein besonders geschultes Personal. Der zweite Grund, welcher der Einführung derartiger Apparate entgegensteht, ist der der Explosionsgefahr. Zur Aufstellung derselben bedarf es stets besonderer polizeilicher Genehmigung. Beide Punkte kommen nicht in Betracht bei den gebräuchlichen, mit ungespanntem Dampfe von 100° C. arbeitenden Desinfektionsapparaten.

Jeder Dampfdesinfektionsapparat sollte so konstruiert sein, dass der Dampf an der obersten Stelle des Desinfektionsraumes in den letzteren eingeleitet wird, und dass er an der untersten Stelle desselben wieder austritt.² Da der Dampf spezifisch leichter ist als die atmosphärische Luft, so kommt nur bei dieser Anordnung eine möglichst schnelle Verdrängung der Luft durch den Dampf zu Stande.

Von wissenschaftlichem und gelegentlich auch von praktischem Interesse ist es, zu wissen, wie sich gesättigter Wasserdampf in seiner Desinfektionskraft stellt, dessen Temperatur unter 100° C. liegt. Mit solchem Dampfe wird in hochgelegenen Orten gewöhnlich zu rechnen sein; zu seiner künstlichen Erzeugung in der Tiefebene sind selbstverständlich Bedingungen zu schaffen, die es gestatten, bei niedrigerem als dem gewöhnlichen Atmosphärendrucke (760 mm Quecksilber) zu arbeiten. Bei derartigen Versuchen fand Rubner³, dass Dampf von 95° C. nur wenig, aber immerhin deutlich in seiner Wirksamkeit hinter dem Dampf von 100° C. zurücksteht. Erheblicher wurden die Differenzen bei 90° C. Milzbrandsporen, die im gesättigten

¹ Bezüglich der Wirkung von Gemischen von Wasserdampf und Luft fand Rubner (Hyg. Rundschau. 1899. No. 7. p. 330), dass z. B. Sporen, welche bei 100° C. und voller Dampfsättigung eine Minute überlebten, in drei Minuten aber tot waren, die Einwirkung eines Luftdampfgemisches von 8,4% Luft und 91,6% Dampf gerade drei Minuten lang vertrugen; 20% Luft schoben die Vernichtungszeit auf zehn Minuten hinaus, und bei 37% Luft war eine Abtötung in 30 Minuten noch nicht nachzuweisen.

² cf. Frosch und Clarenbach. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 216.

³ Rubner. Hyg. Rundschau. 1899. No. 7. p. 327.

Dämpfe von 100°C. in 1 Minute abstarben, wurden durch gesättigten Dampf von 90°C. erst in 12 Minuten vernichtet. Bei 85°C. war die Abtötung in 1 Stunde noch nicht sicher. Ballner¹ fand, dass Milzbrandsporen, die

	bei $105,3^{\circ}\text{C.}$	durchschnittlich in	0 Min.	26 Sek.
und	„ $100,7^{\circ}\text{C.}$	„	1 „	42 „

abgetötet wurden,

	bei $97,5^{\circ}\text{C.}$	durchschnittlich in	3 Min.	12 Sek.
„	$95,2^{\circ}\text{C.}$	„	4 „	30 „
„	$90,4^{\circ}\text{C.}$	„	14 „	42 „

durch den Dampf vernichtet wurden. Die Desinfektionskraft des gesättigten Wasserdampfes nimmt also mit fallender Temperatur ab.

Man hat übrigens daran gedacht, ungespannten Wasserdampf von 100°C. über stark erhitzte Metallflächen streichen zu lassen, um ihm dadurch eine höhere Temperatur zu verleihen, ohne dass dabei seine Spannung eine höhere würde. Solcher ungespannter (strömender) überhitzter, ungesättigter Dampf verhält sich aber, wie Versuche von v. Esmarch² gezeigt haben, in seiner keimtötenden Kraft genau wie erhitzte trockene Luft, d. h. er ist für die Zwecke der Desinfektion im Allgemeinen ebenso unbrauchbar wie heiße, trockene Luft (cf. p. 39). Rubner⁴ fand, dass in überhitztem Dampfe von 110°C. Sporen doppelt so lange leben blieben wie in gesättigtem Dampfe von 100°C. ; überhitztem Dampfe von 120°C. leisteten sie 3 mal so lange, von 127°C. 10 mal so lange Widerstand wie dem gesättigten Dampfe von 100°C.

Rubner⁵ stellte auch überhitzten Dampf von 100°C. Temperatur her, indem Wasser zunächst in einem partiellen Vakuum zum Sieden gebracht und der Dampf hinterher auf 100°C. erhitzt wurde. Mit fallendem Siedepunkt des Wassers sank hier die Desinfektionskraft des Dampfes sehr rasch. Dampf von 95°C. , auf 100°C. erwärmt, tötete 5 mal so langsam wie gesättigter Dampf von 100°C. , Dampf von 90°C. , auf 100°C. erwärmt, 22 mal so langsam.

¹ Ballner. Sitz.-Ber. d. K. Akad. d. Wiss. Wien. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 365. (Arbeit aus dem Lodeschen Institut in Innsbruck.)

² $97,5^{\circ}\text{C.}$ ist die durchschnittliche Siedetemperatur des Wassers in Innsbruck.

³ v. Esmarch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1887.

⁴ Rubner. Hyg. Rundschau. 1899. No. 7. p. 328.

⁵ Rubner. Ebenda. p. 326.

Was die bei der Dampfdesinfektion im Allgemeinen wirksamen Prozesse angeht, so hat Rubner¹ auf die grosse Bedeutung aufmerksam gemacht, welche der hygroskopischen Feuchtigkeit der Objekte zukommt. Sind die zu desinficierenden Objekte, z. B. Gewebefasern, nicht hygroskopisch mit Feuchtigkeit gesättigt, so treten bei der Dampfdesinfektion bzw. bei der hygroskopischen Sättigung der Faser, die bei dieser Gelegenheit stattfindet, Temperaturerhöhungen an der Faser ein: die hygroskopische Sättigung stellt eine Wärmequelle dar, die unter Umständen sehr bedeutend werden kann. So konstatierte Rubner z. B. bei Erhitzung trockener Wolle im Dampftopf, dass das Thermometer im Innern des Wollpakets in wenigen Minuten auf 114—115° C. stieg, während die Dampftemperatur sich auf 99,6—99,8° C. hielt. Legte man die Wolle vor dem Versuche eine Nacht in einen mit Wasserdampf gesättigten kühlen Raum, so blieb — da nun die Fasern mit Wasser hygroskopisch gesättigt waren — die Überhitzung aus. Wurde die Wolle unter Erwärmung vorgetrocknet und in noch warmem Zustande dem Dampftopf (100° C.) übergeben, so konnte Rubner z. B. bei Vorwärmung auf 88° C. eine Temperatursteigung innerhalb der in den Dampf von 100° C. eingebrachten Wolle auf 134° C. beobachten; diese enorme Eigenerwärmung der Wolle war mit lebhaften Zersetzungs Vorgängen (Entbindung eines mächtigen Stromes von Schwefelwasserstoff) verbunden. — Bezüglich des Desinfektionseffektes konnte Rubner² nun feststellen, dass mit der genannten Eigenerwärmung der Gewebe die Desinfektionskraft des Dampfes an Ort und Stelle herabgeht: es bildet sich eben an der Stelle, an der die Eigenerwärmung erfolgt, überhitzter Dampf. So wurden in einem bestimmten Versuche in die Mitte eines vorgetrockneten Wollpakets eingebrachte Milzbrandsporen (bei einer Temperatur von 124—126° C. im Innern des Pakets) in 30 Min. nicht getötet, während eine identische Sporenprobe, die in ein Paket mit hygroskopischem Wasser gesättigter Wolle eingebracht war (Temperatur im Innern 99,8° C.), in wenigen Minuten vernichtet war.³

¹ Rubner. Hyg. Rundschau. 1898. No. 15; ebenda. p. 776.

² Rubner. Hyg. Rundschau. 1899. No. 7. p. 329.

³ Cobbett und Dalton (Lancet. Febr. 3. 1900. p. 299 ff.) erhielten ähnliche Ergebnisse. Die Autoren citieren bei dieser Gelegenheit Parsons, welcher (Suppl. to the 14. Annual report; Local government reports) bereits 1884 zeigte, dass Thermometer, die mit (vorher bei 104 $\frac{1}{2}$ ° C. getrocknetem) Flanell umwickelt wurden und dann fünf Minuten lang dem Dampfe von 100° C. ausgesetzt wurden, bis 115° C. stiegen. Konsequenzen für die Lehre von der Desinfektion hat Parsons aus diesen Beobachtungen anscheinend nicht gezogen.

Aus diesen Ermittlungen ergibt sich u. a. für die Praxis des Chirurgen, dass es unzweckmässig ist, Verbandstoffe, die durch Dampf desinficiert werden sollen, vorzutrocknen.¹

Die Ursache der Tötung von Mikroorganismenkeimen bei der Hitzedesinfektion sieht Rubner² als auf Koagulationserscheinungen des Eiweisses beruhend an. Hierbei spielt das Wasser eine sehr wesentliche Rolle, indem bei seiner Anwesenheit die Koagulation durch Hitze viel schneller zu Stande kommt, als wenn die Hitze auf das trockene Objekt einwirkt. Lewith³ stellte fest, dass Eiweiss, welches in wässriger Lösung bei 56° C. koagulierte, in völlig wasserfreiem Zustande sich bis auf 150—170° C. erhitzen liess, bis Koagulation eintrat. Zur Abtötung der Mikroben bei der Hitzedesinfektion genügt nach Rubner hygroskopische Feuchtigkeit.

Die Gebrauchsgegenstände des täglichen Lebens, welche in den Desinfektionsanstalten mit strömendem Wasserdampfe behandelt werden, vertragen im Allgemeinen diese Procedur ausgezeichnet. Kleider, Wäsche, Betten, Bücher kommen aus dem Apparate unversehrt hervor. Sie trocknen an der Luft in kürzester Frist und sind dann wieder gebrauchsfähig. Nur Leder macht hierin eine Ausnahme. Leder wird durch die Dampfbehandlung in eine starre, brüchige, absolut unbrauchbare Masse verwandelt.⁴

Versuche, die im Institute von v. Esmarch⁵ ausgeführt wurden, haben den Nachweis geliefert, dass durch den Zusatz von bestimmten — flüchtigen — Chemikalien zum siedenden Wasser dem erzeugten Dampfe eine Steigerung der Desinfektionskraft verliehen werden kann. So wirkte namentlich Zusatz von 1—2 % Formalin (siehe weiter unten in diesem Abschnitt) günstig, und selbst Dampfluftgemische von 70 bis 75° C. Temperatur waren unter diesen Bedingungen für praktische Desinfektionszwecke brauchbar.⁶

Die Hitzedesinfektionsmethoden verwenden im Allgemeinen Hitze-

¹ cf. Braatz. Münch. med. Woch. 1901. p. 59.

² Rubner. Hyg. Rundschau. 1899. Nr. 7. p. 331 ff.; „Lehrbuch der Hygiene“. 7. Aufl. 1903. p. 908.

³ Lewith. Citirt nach Rubner.

⁴ Nach Hofmeister (Centr. f. Chir. 1896. No. 27. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 20. p. 779) kann Leder, welches 24 Stunden in 2—4proc. Formalinlösung gelegen hat, in Wasser gekocht werden, ohne seine Haltbarkeit, Weichheit und Geschmeidigkeit zu verlieren.

⁵ Kokubo. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 234 ff.; v. Esmarch. Hyg. Rundschau. 1902. p. 961 ff.

⁶ v. Esmarch. l. c. p. 968, fand sie zur sicheren Desinfektion von Ledersachen, Fellen, Borsten, Haaren, Gummisachen geeignet.

grade von 100° C. oder darüber. Gelegentlich der Besprechung der Bereitung der bakteriologischen Nährböden werden wir eine Methode kennen lernen, welche eine Sterilisierung für gewisse Zwecke bei erheblich niedrigeren Temperaturen (um c. 56° C.) ermöglicht (cf. Sterilisierung des Blutserums).

An dieser Stelle sei das sogenannte Pasteurisieren erwähnt. Man versteht darunter eine, speciell für Milch (und Bier) angewendete, Methode des Haltbareremachens flüssiger Nahrungsmittel durch kurzdauernde Erhitzung auf 70—75° C. und nachfolgende Abkühlung. Selbstverständlich werden vorhandene Sporen durch das Pasteurisieren nicht beeinflusst.

Ausser durch hohe Temperaturen kann nun eine Sterilisierung oder Desinficierung auch durch chemische Mittel bewirkt werden. Es gibt eine ganze Reihe von Körpern, welche, in flüssiger Form mit Bakterienkeimen kürzere oder längere Zeit in Berührung gebracht, die letzteren mehr oder weniger schädigen resp. töten. Durch grundlegende Versuche R. Kochs¹ wurde der Nachweis erbracht, dass solche Körper in Wasser gelöst sein müssen, damit sie auf die Bakterienzelle einwirken können. Sind sie nicht in Wasser, sondern z. B. in Alkohol oder Öl gelöst, so vermögen sie nicht auf die Zelle einzuwirken. — Ohne Zweifel haben wir uns diese Tatsachen so zu erklären, dass es behufs der Einwirkung des Desinfektionsmittels auf die Zelle immer notwendig ist, dass das Mittel in die Zelle eindringt; ein Eindringen des Desinfektionsmittels in die Zelle kann aber nur dann stattfinden, wenn die Zelle in der Flüssigkeit, die das Desinfektionsmittel gelöst enthält, aufzuquellen vermag. In Alkohol oder in Öl vermag die Zelle aber nicht aufzuquellen, sondern nur in Wasser.

Über die Wirkung des Alkohols als solchen auf Bakterienmaterial kann man sich folgende Vorstellung machen: Der Alkohol hat bekanntlich die Eigenschaft, kräftig Wasser anzuziehen. Bakterienmaterial, welches in Alkohol oder in die alkoholische Lösung irgend eines Körpers eingebracht wird, wird ausserordentlich schnell seines Wassergehaltes beraubt; und es müssen hieraus nun dieselben Folgen resultieren, die sich eingestellt hätten, wenn man das Bakterienmaterial in trockene Luft gebracht hätte und da hätte austrocknen lassen.

Wir wissen aber, dass die vegetativen Formen der Bakterien im Allgemeinen die Eigenschaft haben, dass sie die völlige Wasserentziehung, das Austrocknen², nur kürzere Zeit ertragen. Im All-

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 250, 251.

² Nach den Untersuchungen von Ficker (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. p. 1 ff.) wird die Wirkung des Austrocknens ausser von der Dicke der ab-

gemeinen werden Bakterienwuchsformen (vegetative Formen) durch wenige Tage langes Trockenliegen resp. durch wenige Tage lang andauernde Wasserentziehung getötet. Einzelne Species sind ausserordentlich leicht durch Austrocknen zu vernichten. Hierhin gehört z. B. der Cholera vibrio, welcher nach mehrstündigem (etwa dreistündigem) wirklichem Austrocknen¹ nicht mehr keimfähig, d. h. tot ist. Die Dauerformen (Sporen) der Bakterien hingegen werden, soweit unsere Erfahrungen reichen, durch auch noch so lange Wasserentziehung nicht beeinflusst.

Bei der Einwirkung des Alkohols auf Bakterienmaterial werden wir also im Grunde genommen nichts Anderes zu erwarten haben, als was wir bei der Austrocknung beobachten: Vegetative Formen werden sich relativ leicht durch Alkoholeinwirkung abtöten lassen, Sporen werden resistieren. Oben (p. 38) haben wir schon darauf aufmerksam gemacht, dass die vegetativen Zellen der Mikrokokken im Allgemeinen eine grössere Resistenz gegen alle möglichen Beeinflussungen zeigen als die der Bacillen. Diese Verschiedenheit in der Resistenz zeigt sich besonders auch bei der Beeinflussung durch Austrocknen. Wir werden also erwarten dürfen, dass die Zellen von Mikrokokken auch der Alkoholeinwirkung im Allgemeinen einen grösseren Widerstand leisten als die Zellen von (sporenfreien) Bacillen. Wie Ahlfeld und Vahle² fanden, wird trockenes Staphylokokkenmaterial — im Sinne der obigen Auseinandersetzung — selbst durch 60 Minuten dauernde Beeinflussung mit absolutem Alkohol nicht geschädigt. Die Autoren stellten nun die wichtige Tatsache fest, dass derartiges Material schon durch kurze (2 Minuten lange) Alkoholbehandlung abgetötet wird, wenn man es vor derselben auf einige Minuten in Wasser bringt. Eine Erklärung dieser Tatsachen finde

zutötenden Kulturschicht beeinflusst von der Geschwindigkeit des Trocknens sowie von der begleitenden Temperatur (pathogene Keime erliegen bei dem Temperaturoptimum ihres Wachstums der Austrocknung schneller als bei niedriger Zimmertemperatur). Ferner fand Ficker, dass Keime, die zunächst intensivem Trocknen ausgesetzt, dann von Neuem benetzt wurden, der Austrocknung rascher erlagen, als wenn sie dem steten Austrocknen überlassen blieben. Ficker macht übrigens darauf aufmerksam, dass destilliertes Wasser ebenso wie physiologische Kochsalzlösung auf eingebrachte Bakterienzellen schädigend einwirken können; er macht hierfür den plötzlichen Wechsel des osmotischen Druckes verantwortlich.

¹ Ein wirkliches Austrocknen ist in kürzester Zeit nur dann zu erreichen, wenn die bakterienhaltige Flüssigkeit in dünnster Schicht angetrocknet wird (z. B. am Deckglase).

² Ahlfeld und Vahle. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 6.

ich in dem Umstande, dass sich bei der Einwirkung des Alkohols auf das mit Wasser durchtränkte Bakterienmaterial energische Diffusionsströme in und an den Bakterienzellen etablieren müssen, welche den Alkohol in direkten Kontakt mit dem Bakterienprotoplasma bringen, dass dagegen bei der Einwirkung des Alkohols auf das bereits trockene Material die Möglichkeit, dass der Alkohol in die Zelle eindringt, auf keine Weise gegeben ist. (Diese Tatsachen stehen übrigens in enger Analogie zu dem, was man beobachtet, wenn man Alkohol in verschiedener Weise auf Bakterienpräparate einwirken lässt, die [mit basischen Anilinfarben] gefärbt sind. Wir werden später hierauf zurückkommen.)

Mit diesen Tatsachen steht auch die — durch spätere Untersuchungen bestätigte — Ermittlung von Epstein¹ im Einklang, dass gewissen Mischungen von Alkohol und Wasser, z. B. einem 50 procentigen Alkohol, bakterientötende (d. h. vegetative Zellen vernichtende) Eigenschaften zukommen, und dass bei bedeutend höherem oder geringerem Gehalte an Alkohol solche Mischungen an desinficierender Kraft verlieren. Ohne Zweifel kommen für die Möglichkeit einer bakterienschädigenden Wirkung solcher Mischungen immer die beiden Faktoren in Frage, dass erstens die Zelle in der Flüssigkeit aufzuquellen vermöge, und dass zweitens die Flüssigkeit protoplasmaschädigende Eigenschaften besitze. Die erstere Eigenschaft verdanken derartige Mischungen dem Wassergehalt, die zweite dem Gehalt an Alkohol.

Auch siedendem (absolutem) Alkohol kommt übrigens, wie Bertarelli² feststellte, desinficierende Fähigkeit, wenigstens resistenterem Materiale gegenüber, nicht zu.

Ebenso sind Alkoholdämpfe an sich ohne desinficierende Wirkung. Auch hier kommt es in dieser Beziehung, wie v. Brunn³ sowie Seige⁴ zeigten, auf den Wassergehalt der Dämpfe an.

Über den Effekt des Alkoholzusatzes zu wässrigen Lösungen von Desinfektionsmitteln gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander.⁵

¹ Epstein. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 1 ff.

² Bertarelli. Policlinico. vol. 7. 1900. — Milzbrand- (sowie auch Subtilis-)Sporen wurden durch 15 Minuten langen Aufenthalt in siedendem Alkohol nicht abgetötet.

³ v. Brunn. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1900. p. 309 ff.

⁴ Seige. Arb. a. d. Kais. Ges.-A. Bd. 18. 1901. p. 362 ff.

⁵ Epstein (l. c.) fand, dass Sublimat, Karbolsäure, Lysol, Thymol, in 50 procentigem Alkohol gelöst, besser desinficierend wirken als (in gleicher Konzentration) in Wasser gelöst. — Krönig und Paul (Zeitschr. f.

Oben (p. 46) haben wir bereits die Ermittlung von R. Koch citiert, dass in Öl gelöste Desinfektionsmittel keine bakterien-schädigenden Eigenschaften entfalten. Als Koch¹ z. B. die Einwirkung von 5 proc. Karbolöl (Olivenöl) auf Milzbrand bacillen (nicht Sporen) studierte, fand er, dass die Bacillen nach sechstägigem Aufenthalte in dem Karbolöl tot waren. Genau dasselbe Resultat erhielt er mit 1 proc. Karbolöl, genau dasselbe auch mit reinem Olivenöl. (Alle diese Körper wirkten, ebenso wie eine 5 proc. alkoholische Karbolsäurelösung, auf Milzbrandsporen auch bei monatelanger Berührung nicht im mindesten ein.) Früher schon hatte R. Koch² nachgewiesen, dass in dünnen Schichten angetrocknete sporenfreie Milzbrandbacillen durch das Austrocknen in 12—30 Stunden ihre Keimfähigkeit verlieren. In den eben geschilderten Versuchen mit den öligen Flüssigkeiten haben die letzteren also nicht nur nicht irgendwie die Tötung der Bacillen beschleunigt, sondern sie haben höchst wahrscheinlich sogar etwas konservierend auf die Bacillen gewirkt, da dieselben sich erst nach sechs Tagen abgestorben zeigten. Es ist dies vielleicht dadurch zu erklären, dass die öligen Flüssigkeiten das völlige Austrocknen etwas verzögerten.

Die oben citierten Kochschen Desinfektionsversuche haben eine Reihe von grundlegenden Daten festgestellt. Koch³ wies die völlige Unwirksamkeit von Alkohol, von Glycerin,⁴ Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol auf Milzbrandsporen nach. Er fand andererseits, dass frisch bereitetes Chlorwasser, Bromwasser (2:100), Jodwasser gute Desinficientia sind. Dieselben vernichteten Milzbrandsporen innerhalb eines Tages. Dasselbe tat 1 proc. wässrige Osmiumsäurelösung sowie 5 proc. wässrige Kaliumpermananganatlösung. Terpentinöl brauchte fünf Tage, 5 proc. wässrige Eisenchloridlösung sechs Tage, 2 proc. wässrige Salzsäure-

Hyg. Bd. 25. 1897. p. 91, 92) dagegen konstatierten für wässrige Karbolsäurelösungen eine Herabsetzung der Desinfektionskraft durch Alkoholzusatz; bei Silbernitrat- sowie bei Quecksilberchloridlösungen wurde durch Alkoholzusatz eine Verstärkung der Desinfektionskraft herbeigeführt; bei der Silberlösung war die Verstärkung eine viel bedeutendere als bei der Quecksilberlösung. Die Silberlösung wirkte in 50 procentigem, die Sublimatlösung in 25 procentigem Alkohol am besten.

¹ Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 251.

² Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1876. p. 291.

³ Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 263 ff.

⁴ Über Einwirkung von Glycerin auf Bakterien vergl. auch die Arbeit von Deeleman (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 14. 1898. p. 144 ff.).

lösung zehn Tage, Äther dreissig Tage, um dieselbe Wirkung auszuüben.

Besonders interessant waren die Ergebnisse für wässrige Karbolsäurelösungen. Eine 1 proc. sowohl wie eine 2 proc. Lösung wirkten nicht mit Sicherheit auf Milzbrandsporen; eine 3 proc. brauchte sieben Tage, eine 4 proc. drei Tage, eine 5 proc. zwei Tage, um Milzbrandsporen zu vernichten. (Die letzteren Zahlen gelten jedoch nicht für Milzbrandsporen jeder Provenienz. Nach den oben [p. 40] citierten Ermittlungen von E. v. Esmarch gibt es Milzbrandsporen, welche die Einwirkung 5 proc. wässriger Karbolsäurelösung länger als vierzig Tage ohne Schädigung ertragen.)¹ Dass alkoholische Karbolsäurelösungen auf Sporen nicht einwirken, wurde bereits (p. 49) erwähnt. Wie Teuscher² fand, werden (sehr widerstandsfähige) Milzbrandsporen selbst in reinem krystallisierten Phenol (Karbolsäure), welches im Brutschrank flüssig gehalten wird, nicht ohne Weiteres abgetötet, sondern bleiben darin bis zu $4\frac{1}{2}$ Tagen entwicklungsfähig. Die Desinfektionsmittel müssen eben, um wirken zu können, in Wasser gelöst sein (cf. oben p. 46).

Als das mächtigste chemische Desinfektionsmittel ergab sich bei den Kochschen Versuchen das Quecksilberchlorid (Sublimat). Durch eine $\frac{1}{10}$ proc. wässrige Lösung dieses Körpers zeigten sich Milzbrandsporen innerhalb weniger Minuten vernichtet. Die Milzbrandsporen wurden bei diesen Versuchen, an kurzen Seidenfäden angetrocknet, dem Desinfektionsmittel ausgesetzt. Nach gewisser Zeit wurden die Seidenfäden aus der Sublimatlösung herausgenommen, mit Wasser und (zur Entfernung der letzten Reste des in Wasser schwer löslichen Sublimats) mit Alkohol abgespült und dann zur Untersuchung der Keimfähigkeit auf künstlichen Nährboden oder in den Körper eines für Milzbrand empfänglichen Versuchstieres gebracht. Ein Ausbleiben der Entwicklung von Milzbrandbacillen in den Kulturen resp. das dauernde Gesundbleiben des Tieres wurde als beweisend angesehen für die gelungene Sporenvernichtung.

Später hat jedoch Geppert³ gezeigt, dass das Ausbleiben des Auskeimens und der weiteren Entwicklung der Milzbrandsporen unter den geschilderten Umständen nicht jedesmal mit Sicherheit als end-

¹ Bei Golowkoff (1898. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 25. p. 890) ist ein Milzbrandbacillienstamm erwähnt, der in 5 proc. Karbolsäurewasser erst in 255 Tagen zu Grunde ging.

² Teuscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 510.

³ Geppert. Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 36; Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 37.

gültige Vernichtung der Sporen aufgefasst werden darf. Geppert verfuhr zunächst insofern von Koch abweichend, als er seine Versuche nicht mit Seidenfäden, an denen Sporen angetrocknet sind, anstellte; diese Seidenfäden setzen dem Eindringen des Desinfektionsmittels immer einen gewissen Widerstand entgegen; er stellte sich vielmehr eine dünne Aufschwemmung isolierter Sporen in Wasser her und schuf dadurch die denkbar günstigsten Bedingungen für die Einwirkung der Desinfektionsflüssigkeit auf die Sporen. Geppert wies nun an derartig disponiertem Material nach, dass den Sporen, welche zunächst mit Sublimatlösung behandelt, dann mit Wasser und Alkohol abgespült sind, immer noch geringe Reste von Sublimat anhaften, und dass diese Reste es sind, welche die fernere Entwicklung der Sporen auf den geeignetsten Nährböden verhindern. Durch kürzere oder längere Behandlung der Sporen mit Schwefelammonium oder mit anderen Quecksilber ausfällenden Lösungen liessen sich diese Sublimatreste aus den Sporen entfernen („Entgiftung“ der Sporen), und dann waren die Sporen wieder fähig, auf künstlichen Nährböden oder im Tierkörper auszukeimen, d. h. Kulturen zu bilden resp. Infektion zu veranlassen. Die Versuche von Geppert haben das Gesamtergebnis gehabt, dass im Durchschnitt eine 20 Stunden lange Einwirkung der $\frac{1}{10}$ proc. Sublimatlösung auf die Milzbrandsporen erforderlich ist, um dieselben so weit zu schädigen, dass sie (nach erfolgter Ausfällung des Sublimats) keine Infektion mehr zu veranlassen vermögen. Die so geschädigten Sporen können aber immer noch zu Kulturen auf künstlichem Nährboden Veranlassung geben. Erst nach drei Tage langer Beeinflussung der Sporen durch die Sublimatlösung erlischt die Fähigkeit der Auskeimung auf künstlichem Nährboden. Wie weit für dieses Stadium der Sporenschädigung „der bisher übliche Begriff der Abtötung“ zutrifft, lässt Geppert dahingestellt. — Die bei derartigen Versuchen auf die Sporen zur Wirkung kommenden Prozesse der Vergiftung und Entgiftung sind, wie aus den Geppertschen Arbeiten hervorgeht, ausserordentlich komplizierter Natur. Bezüglich des Resultates kommt es im Einzelfalle z. B. sehr auf die Natur und die Konzentration des zur Entgiftung benutzten Körpers an. So erklärt es sich, dass Geppert es häufig erlebte, dass die (kürzere Zeit durch Sublimat beeinflussten) Sporen nach der Entgiftung zwar noch Tiere infizierten, aber auf künstlichen Nährböden nicht auszukeimen vermochten.

Die citierten Geppertschen Feststellungen sind von grundsätzlicher Bedeutung; durch sie ist zuerst, und zwar in nachhaltiger Weise, das Vertrauen, welches man bis dahin den chemischen Desinfektionsmitteln entgegenbrachte, erschüttert worden, und es hat sich in der

Folge die grosse, grundsätzliche Überlegenheit der Hitzedesinfektion der chemischen Desinfektion gegenüber immer und immer wieder herausgestellt. Ganz neuerdings hat Schumburg¹ einen schlagenden Beweis für die Unzuverlässigkeit der chemischen Desinfektionsmittel geliefert, indem er zeigte, dass 5 proc. Karbolwasser sowohl wie $\frac{1}{10}$ proc. Sublimatlösung nicht mit Sicherheit im Stande sind, sporenfreie pathogene Bakterien (Typhusbacillen, Staphylokokken und selbst die so sehr empfindlichen Cholera-vibrionen) innerhalb 45 Minuten zu vernichten; zu betonen ist, dass die Bakterien den Desinfektionsmitteln hierbei unter möglichst günstigen Angriffsbedingungen, nämlich in wässriger Suspension, dargeboten wurden. Diese Untersuchungsergebnisse stehen in striktem Gegensatze zu den von Behring 1890 bekannt gegebenen.² Die Erklärung für die Differenz ist darin zu suchen, dass wir heute so viel schärfere Methoden für die Prüfung der Wirksamkeit der Desinfektionsmittel besitzen als früher³ (vergl. unten p. 68).

Was die antiseptische und desinficierende Wirkung von Quecksilberverbindungen im Allgemeinen angeht, so ist seinerzeit von Behring⁴ der Satz aufgestellt worden, dass diese Wirkung im Wesentlichen nur von dem Gehalt an löslichem Quecksilber abhängig sei, die Verbindung möge sonst heissen, wie sie wolle. Dass diese Ansicht (für rein wässrige Lösungen) nicht zu Recht besteht, haben dann später B. Krönig und Paul⁵ nachgewiesen. Die Autoren fanden z. B., dass durch Chlornatrium-Zusatz die Desinfektionskraft des Sublimats (wenigstens in konzentrierteren Lösungen) sehr herabgesetzt wird; ebenso wie Chlornatrium wirken in dieser Beziehung Chlorkalium oder Salzsäure.⁶ (Derartige Zusätze werden bekanntlich in der Praxis

¹ Schumburg. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 136, 137.

² Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 417) kam damals zu folgendem Ergebnis: Sporenfreie Bakterien (Milzbrandbacillen, Cholera-, Typhus-, Diphtherie-, Rotzbakterien, Streptokokken) werden schon durch 0,5 proc. Karbollösung abgetötet, wenn die Wirkungsdauer einige Stunden beträgt. Ein Gehalt von 1—1,5% genügt schon, um die genannten Bakterien in einer Minute zu vernichten; die widerstandsfähigeren Staphylokokken dagegen werden erst durch 2—3 proc. Lösungen in einer Minute vernichtet.

³ Vergl. hierüber auch Ballner. Hyg. Rundschau. 1903. p. 1065 ff.

⁴ Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 400.

⁵ B. Krönig und Paul. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 21. 1896. p. 449; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 65.

⁶ Diese Ermittlungen stehen im Gegensatze zu den Angaben von Laplace (Deutsche med. Wochenschr. 1887. No. 40. p. 867), welcher den mit Salzsäure (oder Weinsäure) versetzten Sublimatlösungen eine höhere Desinfektionskraft vindiciert als den einfachen Sublimatlösungen.

benutzt, erstens um das Sublimat leichter löslich zu machen, und zweitens weil die mit derartigen Zusätzen hergestellten Sublimatlösungen den Vorteil bieten, dass sie sich selbst bei Benutzung gewöhnlichen Wassers dauernd unzersetzt halten, was ohne diese Zusätze nur bei Anstellung der Flüssigkeit mit reinstem destillierten Wasser und Aufbewahrung im Dunkeln der Fall ist.¹ Die „Pastilli Hydrargyri bichlorati“ des Deutschen Arzneibuches sind nach dem Vorgange von Angerer² aus gleichen Gewichtsteilen Sublimat und Kochsalz hergestellt, was ungefähr dem Zusatz von 4,6 Mol. NaCl auf 1 Mol. HgCl₂ entspricht. Bei einpromilligen Sublimatlösungen, die aus solchen Pastillen hergestellt werden, ist nach Krönig und Paul nur eine geringe Herabsetzung der Desinfektionskraft gegenüber reiner einpromilliger Sublimatlösung vorhanden. Für konzentriertere Lösungen aber [bei denen diese Herabsetzung sehr deutlich wird] empfehlen die Autoren, nicht über einen Zusatz von 2 Mol. NaCl auf 1 Mol. HgCl₂ hinauszugehen, weil sich dabei bereits das leicht lösliche Doppelsalz Na₂HgCl₄ bildet.) In Analogie mit der Herabsetzung der Desinfektionskraft von Sublimatlösungen durch die genannten Zusätze wird nach Krönig und Paul die desinficierende Fähigkeit von Quecksilbercyanidlösungen (HgCy₂) durch Zufügen von Cyankalium erheblich herabgesetzt. Quecksilbernitrat, -sulfat, -acetat (die nur in Gegenwart eines genügenden Säureüberschusses in Lösung gebracht werden können) wirken nach Krönig und Paul wesentlich geringer desinficierend als Quecksilberchlorid (immer denselben Gehalt der Lösungen an metallischem Quecksilber vorausgesetzt); durch Zufügen von Natriumchlorid wird die Desinfektionskraft der genannten Salze derartig gesteigert, „dass sie dem Sublimat an Desinfektionskraft gleichkommen“. Krönig und Paul haben durch ihre Untersuchungen gezeigt, dass die Desinfektionswirkung von Quecksilberlösungen (und überhaupt von Metallsalzlösungen) nicht allein von der Konzentration des in der Lösung befindlichen Metalls abhängt, sondern dass sie abhängig ist von den spezifischen Eigenschaften der Salze und der Lösungsmittel.

Nach neueren chemischen Theorien³ befinden sich gewisse Körper, z. B. Salze, in wässrigen Lösungen im Zustande elektrolytischer Dissociation; sie werden zu einem Teile in elektropositive und elektronegative Anteile („Ionen“) gespalten. Je höher dieser Dis-

¹ cf. Michaelis. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888.

² Angerer. Centr. f. Chir. 1887. No. 7.

³ Vergl. Krönig und Paul. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 37.

sociationsgrad, desto grösser ist, wie Krönig und Paul finden, die Desinfektionswirkung. Bei den löslichen Metallsalzen, speciell bei den Quecksilbersalzen, kommt es nun darauf an, ob bei der elektrolytischen Dissociation das Metall als selbständiges Ion (Metall-Ion) auftritt, oder ob es Bestandteil eines komplexen Ions wird. Im ersteren Falle besitzt die Lösung eine stärkere, im letzteren eine erheblich schwächere desinficierende Wirkung. In anderen Lösungsmitteln als Wasser, z. B. in Alkohol, Äther etc., sind die Metallsalze sehr wenig dissociiert; so erklären Krönig und Paul die geringe Desinfektionswirkung derartiger Lösungen (cf. auch oben p. 46).

Mit diesen Ansichten von Krönig und Paul stehen frühere Beobachtungen von Dreser und spätere von Scheurlen und Spiro im Einklang. Dreser¹ zeigte bereits 1893, dass eine Quecksilberkaliumhyposulfitlösung, die in ihrem Quecksilbergehalt einer 1_{10} proc. Sublimatlösung entspricht, ungiftig für Hefezellen ist. Dreser führte diese Ungiftigkeit darauf zurück, dass, wie er nachwies, das genannte Salz nicht das Metall-Ion Quecksilber enthält, sondern, bei elektrolytischer Behandlung, in Kalium und Quecksilberhyposulfit zerfällt. Scheurlen und Spiro² zeigten (1897), dass das Quecksilberkaliumhyposulfit in einer Lösung, die 1 % Quecksilber enthält, nicht im Stande ist, innerhalb 48 Stunden Milzbrandsporen abzutöten. Die letzteren Autoren stellen im Anschlusse an die genannten Beobachtungen, und in Übereinstimmung mit den Ermittlungen von Krönig und Paul, den Satz auf, dass eine Quecksilberverbindung dann die spezifische Desinfektionskraft des Quecksilbers aufweist, wenn sie das Quecksilber als Metall-Ion enthält (wie es z. B. beim Sublimat der Fall ist), dass aber eine Verbindung, die das Quecksilber nicht in dieser Form einschliesst, auch der spezifischen Desinfektionskraft des Quecksilbers entbehrt. Nach Krönig und Paul hängt die desinficierende Wirkung der Lösung eines Metallsalzes übrigens nicht nur von der spezifischen Wirkung des Metall-Ions, sondern auch von der des anderen Ions und auch von der Wirkung des nicht dissociierten Anteiles des Metallsalzes ab.

Weylandt³ hat das Desinfektionsvermögen gewisser Lösungen, speciell der Lösungen von Karbolsäure, von Sublimat und von den Cyanverbindungen des Quecksilbers, in Beziehung gebracht zu der eiweissfällenden Eigenschaft dieser Lösungen.⁴

¹ Dreser. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32. 1893. p. 460 und 464.

² Scheurlen und Spiro. Münch. med. Wochenschr. 1897. No. 4. p. 81.

³ Weylandt. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 801.

⁴ Keineswegs aber sind, wie Weylandt hervorhebt, alle eiweissfällenden Stoffe auch wirksame Antiseptika (z. B. Alkohol, Gerbsäure).

Durch Scheurlen¹ wurde der Nachweis geliefert, dass der Zusatz einer grösseren Kochsalzmenge zu schwachen Karbolsäurelösungen die Desinfektionskraft der letzteren ausserordentlich verstärkt. Eine 1 proc. Karbollösung, der 24 % Chlornatrium zugesetzt sind, ebenso wie eine 3 proc. Karbollösung mit 12 % Chlornatrium Zusatz, vernichten Milzbrandsporen (bei 20° C.) in spätestens 3 Tagen, während die Wirkung der entsprechenden Karbollösungen für sich allein sehr schwach resp. gleich Null ist (cf. oben p. 50); auch die 24 proc. Kochsalzlösung allein tötet die Sporen nicht ab.² Durch Beckmann³ ebenso wie durch Krönig und Paul⁴ wurde diese Scheurlensche Ermittlung bestätigt.

Eine ausserordentlich kräftig desinficierende Flüssigkeit entdeckten Krönig und Paul⁵ in einer 1 proc. Kaliumpermanganatlösung, die einen Zusatz von 1 % HCl (im chemischen Sinne) erhält. Nach 2 Minuten langer Einwirkung dieser Mischung zeigten sich ziemlich resistente Milzbrandsporen abgetötet. Für die Praxis (speciell zum Zwecke der Händedesinfektion) empfehlen die Autoren die Flüssigkeit in folgender Weise herzustellen: 45 ccm Acid. hydrochloric. pur. (reine, 25 proc., Salzsäure des Deutschen Arzneibuches) werden mit 1600 ccm Wasser gut gemischt, hierauf werden 500 ccm einer 4 proc. Kaliumpermanganatlösung zugefügt. Die Desinfektionskraft dieser Lösung wird nach den Autoren selbst von einer 5 proc. Sublimatlösung nicht erreicht. Die Autoren haben auch eine Methode angegeben, nach welcher die genannte Desinfektionsflüssigkeit leicht durch Auflösen von Pastillen hergestellt werden kann.⁶

Dass das Chlor ein mächtiges Desinfektionsmittel ist, hat namentlich Geppert⁷ durch eingehende Untersuchungen nachgewiesen. Vielfach findet das Chlor in Form des Chlorkalks⁸ zur Desinfektion Verwendung.

¹ Scheurlen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37. 1896. p. 83.

² Über die wachstumshemmenden Eigenschaften des Kochsalzes vergl. die Arbeit von Pettersson (Arch. f. Hyg. Bd. 37. 1900. p. 171 ff.).

³ Beckmann. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 579.

⁴ Krönig und Paul. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 84.

⁵ Krönig und Paul. Ebenda p. 77—79.

⁶ Da diese Lösung metallene und emaillierte Gefässe stark angreift, so halten die Autoren es für zweckmässig, Gefässe aus Holzfaserstoff zu verwenden. Die Lösung färbt die benetzten Stellen der Haut stark dunkelbraunrot; durch 1,3 proc. Oxalsäurelösung kann leicht Entfärbung bewirkt werden.

⁷ Geppert. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 11, 12.

⁸ Die im Kaiserlichen Gesundheitsamte bearbeiteten „Merkblätter“ („Typhus-Merkblatt“, „Ruhr-Merkblatt“ etc. Berlin, bei J. Springer) empfehlen



Die Desinfektionskraft einer rein wässrigen Jodlösung (0,02 proc.) wird nach Krönig und Paul¹ durch Jodkaliumzusatz (0,3 0/0) herabgesetzt.

Die sogenannte rohe Karbolsäure, ein in Wasser unlösliches Gemisch verschiedener Phenole, harziger Stoffe und anderer Körper, vermochte Laplace² durch Vermischen mit roher Schwefelsäure in eine wasserlösliche Substanz („rohe Schwefelkarbolsäure“) überzuführen, die sehr erhebliche desinficierende Eigenschaften hat. C. Fraenkel³ hat gefunden, dass diese Eigenschaften noch wesentlich zunehmen, wenn die Mischung nicht, wie es Laplace tat, bei höherer Temperatur, sondern im Gegenteil unter energischer Abkühlung durch Eis, vorgenommen wird. In der resultierenden Flüssigkeit sind durch den Säurezusatz die höher (bei 185—205° C.) siedenden Homologen des Phenols, die Methylphenole oder Kresole, welche in der rohen Karbolsäure in unlöslichem Zustande vorhanden waren, wasserlöslich geworden; diese Körper, die Kresole, sind mit ganz hervorragenden keimtötenden Eigenschaften ausgestattet.⁴

An dieser Stelle mag auch das englische (Pearsonsche, Jeyessche) Kreolin erwähnt werden, welches ein Gemisch von Seife, Kohlenwasserstoffen, Pyridinen und Phenolen ist, und welches nach Behring⁵ unter Umständen, nämlich wenn es in eiweissfreien Lösungen auf Bakterienkeime einwirkt, ein vortreffliches Desinfektionsmittel ist. Das Lysol,⁶ ein Präparat, welches wasserlöslich gemachte

den Chlorkalk zur Unschädlichmachung infektiöser Abgänge (Typhusstühle etc.) in folgender Form: Zu je $\frac{1}{2}$ Liter der Abgänge werden zwei gehäufte Esslöffel voll frisch bereiteten Chlorkalks (in Pulverform) gesetzt und gut damit vermischt; nach 20 Minuten langer Einwirkung darf das Gemisch als unschädlich beseitigt werden.

¹ Krönig und Paul. l. c. p. 73.

² Laplace. Deutsche med. Wochenschr. 1888. No. 7.

³ C. Fraenkel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889.

⁴ Über „rohe Karbolsäure“ (Rohkresol) in chemischer Hinsicht wie auch in Beziehung auf die desinficierenden Eigenschaften, ferner über die entsprechenden Verhältnisse bei den verschiedenen reinen Kresolen, Kresolseifenlösungen, Mischungen von Rohkresol mit Säuren, ferner über die hierhergehörigen Mittel Sanatol, Bacillol, Kresolin, Kresapolin s. die ausführliche Arbeit von C. Fischer und Koske (Arb. a. d. Kais. Ges.-A. Bd. 19. 1903. p. 577ff.). Danach sind die im Handel befindlichen Rohkresolmarken von wechselnder Zusammensetzung und auch die aus ihnen hergestellten Präparate, z. B. Kresolseifenlösung, nicht gleichmässig. (cf. auch das Autorreferat in Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 281.)

⁵ Behring. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1888. No. 8.

⁶ Erzeuger: Schülke & Mayr, Hamburg.

Kresole¹ enthält, ist dem Kreolin an desinficierender Kraft noch überlegen (Schottelius², Gerlach).³

Als brauchbares Desinfektionsmittel hat sich ferner der Ätzkalk herausgestellt; namentlich für Fäces,⁴ für Abortgruben verdient derselbe Empfehlung (E. Pfuhl).⁵ Für denselben Zweck ist auch das Saprol,⁶ ein öliges, auf Wasser schwimmendes, an Phenol und Kresolen reiches Präparat, im Gebrauch;⁷ ferner Kresolseifenlösung (vergl. oben p. 56, Anm. 4).

Nach Förster⁸ wird mit Infektionsstoffen verunreinigte Wäsche durch 6 Stunden langes Einlegen in kalte, 10 fach verdünnte Kresolseifenlösung (Aqua cresolica Ph. G.) mit Sicherheit desinficiert.

Schimmelbusch⁹ erkannte in der kochenden 1 proc. wässrigen Sodalösung ein äusserst kräftig wirkendes Desinfektionsmittel: dasselbe zerstört sehr resistente Milzbrandsporen in 2 Minuten.

Bereits vor Schimmelbusch hat Behring¹⁰ darauf aufmerksam gemacht, dass die kohlen sauren Alkalien zu sehr energischen Desinfektionsmitteln werden können, wenn man sie bei höherer Temperatur einwirken lässt. Bei der Untersuchung einer Waschlauge, wie sie — in Berlin gewöhnlich fertig vom Seifensieder bezogen — für die Leinenwäsche benutzt wird, und die etwa 1,4 % Soda enthielt, stellte Behring fest, dass diese Lauge bei einer Temperatur von 55° C. in 8—10 Minuten auch die widerstandsfähigsten Milzbrandsporen sicher abtötet. (Die genannte Temperatur kommt in der Praxis

¹ Das Verfahren der Darstellung steht unter Patentschutz.

² Schottelius. Münch. med. Wochenschr. 1890. No. 19, 20.

³ Gerlach. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891.

⁴ Die oben (p. 55, Anm. 8) genannten Merkblätter des Kais. Gesundheitsamtes empfehlen den Ätzkalk zur Unschädlichmachung infektiöser Abgänge in folgender Form: Aus 1 Vol. frisch gebrannten Kalkes und 4 Vol. Wasser wird Kalkmilch bereitet; die Ausleerungen werden mit der Kalkmilch zu gleichen Teilen gut vermischt; das Gemisch darf erst nach einstündigem Stehen als unschädlich beseitigt werden. Ebenso wird dort „verdünntes Kresolwasser“ (1 Gewichtsteil Kresolseifenlösung [Liqu. cresoli saponat. Ph. G.] + 19 Gew.-T. Wasser) für derartige Zwecke empfohlen. Auch hier erfolgt Vermischung zu gleichen Teilen und einstündige Einwirkung.

⁵ E. Pfuhl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6 und 7. 1889; Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 879.

⁶ Erzeuger: Chem. Fabrik Flörsheim Dr. H. Nördlinger, Flörsheim a. M.

⁷ cf. Laser. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 229; A. Pfuhl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 192.

⁸ Förster. Hyg. Rundschau. 1900. p. 513 ff.

⁹ Schimmelbusch. Arb. a. d. chir. Klin. d. K. Univ. Berlin. 5. Teil. 1891. p. 78.

¹⁰ Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 450.

bei der Wäsche gewöhnlich zur Verwendung; die Wäsche bleibt durchschnittlich 15 Minuten lang in der [80—85° heißen] Lauge, also länger, als zur Abtötung der resistentesten Krankheitserreger notwendig ist.) Dieselbe Lauge brauchte bei 80—83° C. 10 Minuten, bei 77° 15 Minuten, bei 75° 20 Minuten, bei 70° 30—60 Minuten zur Abtötung dieser sehr resistenten Sporen. (Die letzteren wurden im Dampfe von 100° C. erst nach 10—12 Minuten sicher vernichtet; cf. oben p. 40.) Zum Desinfizieren von Ess- und Trinkgeräten im Haushalte hat v. Esmarch¹ die heiße Sodalösung als sehr empfehlenswert befunden. Simon² findet, dass die wichtigsten (sporenlosen, cf. oben p. 19) Krankheitserreger durch 62° C. heiße 2 proc. Sodalösung innerhalb 15 Minuten vernichtet werden.

Was die Frage der Verwendbarkeit von gasförmigen Desinfektionsmitteln angeht, so fand R. Koch bei seinen ersten orientierenden Untersuchungen dieselben im Allgemeinen nicht zuverlässig wirksam. Grundlegend stellte er bei dieser Gelegenheit fest, dass die desinfizierende Wirkung eine höhere ist, wenn die Objekte vorher angefeuchtet werden, als wenn sie im trockenen Zustande dem Gase ausgesetzt werden (an Schwefligsäuredämpfen festgestellt)³, ferner, dass mit Erhöhung der Temperatur die Desinfektionskraft wächst (an Karbolsäure- und Schwefelkohlenstoffdämpfen festgestellt).⁴ Diese Verhältnisse, welche, wie sich später gezeigt hat, ganz allgemein für gasförmige Desinfektionsmittel gelten, zeigen, dass die letzteren sich den für chemische Desinfektionsmittel überhaupt geltenden Gesetzen völlig unterordnen: die Desinfektionsmittel müssen, um wirken zu können, in Wasser gelöst sein (s. oben p. 46); sie wirken um so energischer, je höher die begleitende Temperatur (vergl. p. 65).

Ein wichtiger, zu den gasförmigen Desinfektionsmitteln gehöriger Körper, auf den sich seit einer Reihe von Jahren die Aufmerksamkeit mehr gelenkt hat, ist der Formaldehyd. Über seine bakterienschädigenden Eigenschaften hat zuerst Loew⁵ berichtet. Für die Verwendung des Formaldehyd zu praktischen Desinfektionszwecken, namentlich zur Desinfektion von Wohnräumen, sind zahlreiche Autoren, in Frankreich namentlich Trillat⁶, in Deutschland namentlich Flügge eingetreten.

¹ v. Esmarch. Hyg. Rundschau. 1901. p. 54.

² Simon. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 364.

³ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-A. Bd. 1. 1881. p. 259.

⁴ R. Koch. Ebenda. p. 248, 249.

⁵ Loew. Ges. f. Morph. u. Phys. zu München. 1. Mai 1888; offic. Protokoll Münch. med. Wochenschr. 1888. p. 412.

⁶ cf. Roux und Trillat. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 283.

Der Formaldehyd wird für die Zwecke der praktischen Desinfektion auf verschiedene Weisen gewonnen. Zuerst verwandte man eine Methode, bei der Methylalkohol verdampft und die entwickelten Dämpfe (an einer glühenden Platinspirale) zu unvollkommener Oxydierung gebracht werden. Dabei bildet sich neben anderen Körpern auch Formaldehyd. Es sind eine ganze Reihe von Lampen konstruiert worden, welche diesem Zwecke dienen. Die Ausbeute an Formaldehyd ist hierbei aber nur eine sehr geringe, sie beträgt nur wenige Procente des angewendeten Methylalkohols¹, sodass diese Methode heute wohl vollständig wieder verlassen ist.

Andere Verfahren entwickeln das Formaldehydgas aus den käuflichen Formaldehydpräparaten. Der Formaldehyd ist in etwa 40 proc. wässriger Lösung („Formalin“)², („Formol“) im Handel zu haben; er ist ferner in fester (Pastillen-)Form käuflich (polymerisierter Formaldehyd, Paraformaldehyd, Trioxymethylen).³ Erhitzt man das käufliche Formalin, so entbindet sich Formaldehydgas; in der verdampfenden Flüssigkeit tritt hierbei jedoch bald Polymerisation des Formaldehyd ein: es wird fester Paraformaldehyd ausgeschieden. Zur Verhütung dieses Umstandes bzw. des damit verbundenen Verlustes muss dem Formalin vor der Erhitzung Wasser zugesetzt werden, oder es müssen andere wirksame Zusätze gemacht werden (siehe weiter unten). Die Paraformaldehydpastillen gehen bei starker Erhitzung in Formaldehydgas über.

Für die Praxis sind nun eine Reihe von Verfahren der Wohnungsdesinfektion unter Verwendung von Formaldehyd in allen Einzelheiten ausgebildet, von denen die folgenden genannt seien:

Breslauer Verfahren, Flüggesche Methode.⁴ Für 100 cbm des zu desinfizierenden Raumes sind 800 ccm Formalin erforderlich. Sie werden, mit 3200 ccm Wasser vermischt, in einem einfachen Kochapparate mit Hülfe von Brennsgeist — bis auf einen Rückstand von 1000 ccm, zur Vermeidung der Polymerisierung — zur Verdampfung gebracht; es entspricht dies einer Wirkung von 660 ccm Formalin (= etwa 250 g Formaldehyd) auf 100 cbm Raum. Der Entwicklung des Gases soll eine sorgfältige Abdichtung aller Öffnungen

¹ Vergl. Aronson. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 169; Strüver. Ebenda. p. 386.

² cf. Prospekt der „Chem. Fabr. auf Aktien (vorm. E. Schering)“ vom März 1893.

³ Aronson. l. c. p. 170 ff.

⁴ Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. p. 276 ff.; v. Brunn. Ebenda. Bd. 30. 1899. p. 201 ff.; Flügge. Klin. Jahrb. Bd. 7. 1900.

des Zimmers (Luftheizungsklappen, Kamine, Ofentüren etc.) vorhergehen. Der Formaldehyd soll 7 Stunden einwirken; bei Erhöhung der angewandten Menge des Desinficiens lässt sich die Einwirkungszeit abkürzen. Zur Beseitigung des Formaldehyd aus den Räumen nach geschehener Desinfektion empfiehlt Flügge Ammoniakdämpfe, die durch Verdampfen käuflicher 25 proc. Ammoniaklösung entwickelt werden; für 660 cem verdampftes Formalin sind 800 cem Ammoniaklösung zur Verdampfung zu bringen. (Rubner¹ empfiehlt zu dem genannten Zwecke statt der Ammoniaklösung das billige Ammoniumkarbonat, welches beim Erhitzen in Ammoniak und Kohlensäure zerfällt und eine bequeme Dosierung gestattet). Ammoniak verbindet sich mit Formaldehyd zu Hexamethylentetramin (Urotropin).

In ähnlicher Weise wie bei dem Flüggeschen Verfahren wird auch bei Verwendung des in Berlin eingeführten, von Proskauer und Elsner² konstruierten Formalinapparates „Berolina“ mit der Verdampfung von Wasser und Formalin (hier Princip der Destillation mit Wasserdampf) gearbeitet.

Das von Walther und Schlossmann³ ausgearbeitete Verfahren bringt in einem von der Firma „Dresdener chemisches Laboratorium Lingner“ konstruierten Apparat eine Mischung von Formalin mit 10 % Glycerin („Glykoformal“) mit Hilfe von Wasserdämpfen zur „Vernebelung“ in dem zu desinficierenden Raume.

Ebenfalls mit Vernebelung (Versprühung) des — hier mit Wasser verdünnten — Formalins arbeitet der Czaplewskische⁴, in Köln eingeführte Dampfsprayapparat „Colonia“ (nach dem Princip der Dampf-inhalationsapparate konstruiert).

Die Krell-Elbschen „Karboformalglühblocks“⁵ bringen festen Paraformaldehyd (cf. oben p. 59) zur Vergasung.

Eine Übersicht über die Formaldehydentwickler nach der Patentliteratur hat kürzlich Kausch⁶ gegeben.

Was die Verwendung des Formaldehyd bei der Wohnungsdesinfektion im Allgemeinen angeht, so ist, wie Flügge⁷ eingehend auseinandergesetzt hat, auf das verhältnismässig geringe Pene-

¹ Rubner. Hyg. Rundschau. 1899. p. 274.

² Proskauer und Elsner. Festschrift für R. Koch. Jena. 1903. p. 589.

³ Schlossmann. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 25.

⁴ Czaplewski. „Deutsche Praxis“. 1902. No. 6 ff.

⁵ cf. Enoch. Hyg. Rundschau. 1899. p. 1274; Dieudonné. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 1456.

⁶ Kausch. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. 1904. p. 673 ff.

⁷ cf. Flügge. Klin. Jahrb. Bd. 7. 1900.

trationsvermögen des Formaldehydgases Rücksicht zu nehmen. Der Formaldehyd wirkt nur dort, wo ihm das zu desinficierende Material in dünnen Schichten dargeboten wird. Sind die Infektionserreger (in Betten etc.) tiefer eingedrungen, so sind andere Desinfektionsmethoden (Dampf etc.) am Platze. Die Frage des Penetrationsvermögens lässt sich an den von Czaplewski¹ konstruierten „Reaktionskörpern“ (bestehend aus Fuchsingelatine, die durch Natriumsulfit entfärbt ist und durch Aldehyd wieder gefärbt wird) gut studieren.

Wie chemische Desinfektionsmittel überhaupt, so wirkt auch der Formaldehyd nur auf feuchte Objekte, oder mit anderen Worten: es ist nicht das trockene Formaldehydgas, welches desinficierend wirkt, sondern seine wässrige Lösung. Auf diesen wichtigen Punkt haben zuerst Rubner und Peerenboom² mit Nachdruck aufmerksam gemacht.³ Sie finden, dass es nicht zweckmässig ist, die Luft des zu desinficierenden Raumes mit Wasserdampf möglichst zu übersättigen, sondern dass es ein Optimum des Wassergehaltes für die Desinfektionswirkung gibt, dessen Grösse namentlich von dem Sättigungsdeficit der Luft abhängig ist.⁴ Bezüglich der Wirksamkeit der Formaldehyddämpfe kommt nach Rubner⁵ auch die Natur der zu desinficierenden Objekte und namentlich ihre hygroskopischen Eigenschaften in Frage.

Ein fernerer wichtiger Punkt, welcher bei der Formaldehyddesinfektion zu beachten ist, betrifft die begleitende Temperatur (cf. oben p. 58). Bereits Pottevin⁶ hat (1894) mitgeteilt, dass Formaldehyddämpfe bei höherer Temperatur schneller wirken als bei niederer. Fairbanks⁷ sowie Mayer und Wolpert⁸ haben darauf hingewiesen, dass es im Winter durchaus zweckmässig ist, die zu desinficierenden Räume zu heizen. Die letztgenannten Autoren finden ferner, dass bei Anwendung künstlicher Luftmischung (durch Flügelventilator) eine bessere Desinfektion der unteren Zimmerhälfte zu erzielen ist, als ohne diese Mischung.

¹ Czaplewski. l. c.

² Peerenboom. Hyg. Rundschau. 1898. p. 773; Rubner und Peerenboom. Ebenda. 1899. p. 267.

³ Bei Pottevin findet sich 1894 (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 807) die Notiz, dass feuchte Keime durch Formaldehydgas schneller beeinflusst werden als trockene.

⁴ Rubner und Peerenboom. l. c. p. 271.

⁵ Rubner. Gutachten der Kgl. Wiss. Dep. f. d. Med.-Wesen. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. s. w. Bd. 16. 1898.

⁶ Pottevin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 807.

⁷ Fairbanks. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 691.

⁸ Mayer und Wolpert. Hyg. Rundschau. 1901. p. 156, 157.

Ein Verzeichnis der medicinischen Literatur über den Formaldehyd findet man bei Hess¹, ein Literaturverzeichnis über die Formaldehyddesinfektion bei Reischauer.²

Was die Frage der Wohnungsdesinfektion im Übrigen angeht, so sei auf die zusammenfassenden Referate von v. Esmarch³ hingewiesen. Das letzteitierte Referat gibt eine Übersicht über den derzeitigen Stand der Frage in den grösseren deutschen Städten. Das frühere, von v. Esmarch⁴ ausgearbeitete Verfahren der Wohnungsdesinfektion, bei dem die mechanische Entfernung des infektiösen Materials (durch Abreiben der Wände mit Brot etc.) eine Hauptrolle spielte, ist durch das Formaldehydverfahren sehr in den Hintergrund gedrängt worden. Sublimat wird (im Gegensatz z. B. zu Italien) in Deutschland bei der Wohnungsdesinfektion sehr wenig verwandt; in Italien speciell finden Apparate, welche eine Verstäubung von Desinfektionsflüssigkeiten (zur Desinfektion der Wände) bewirken, vielfach Verwendung.⁵

Als Mittel zur Sterilisierung bezw. Desinficierung von Wasser zweifelhafter Herkunft, welches zur Speisung von städtischen Wasserleitungen verwendet werden soll, hat in den letzten Jahren das Ozon (aktiver Sauerstoff) in einer Reihe von Fällen Eingang gefunden. Das Ozon wird nach dem System von Siemens & Halske, A.-G. Berlin, durch Behandlung trockener Luft mit dem Entladungsfunken hochgespannter Induktionsströme erzeugt. Die ozonisierte Luft bringt man mit Hülfe besonderer Einrichtungen⁶ mit dem zu behandelnden Wasser in möglichst innige Berührung. Die bakterientötende Wirkung des Ozons ist nach den vorliegenden Berichten⁷ eine befriedigende; in erster Linie eignen sich solche Wässer für die Behandlung, welche eine ge-

¹ Hess. Diss. Marburg. 1898. p. 105 ff.

² Reischauer. Hyg. Rundschau. 1901. p. 649 ff.

³ v. Esmarch. 22. Vers. d. Deutschen Vereins f. öff. Ges.-Pfl. zu Karlsruhe, Sept. 1897. (Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Ges.-Pfl. Bd. 30. p. 156); Internat. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. Brüssel, Sept. 1903.

⁴ v. Esmarch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887. p. 517.

⁵ cf. z. B. Tonzig. Hyg. Rundschau. 1902. p. 797 ff. (Or.-Mitt.); vergl. auch Celli, „Manuale dell' igienista“. Roma 1904. vol. 2. p. 74.

⁶ Vergl. Erlwein. „Gesundheit“. 1901. No. 15.

⁷ Vergl. hierüber namentlich: Calmette. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 344 ff.; Weyl. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 15 ff.; Ohlmüller und Prall. Arb. a. d. Kais. Ges.-A. Bd. 18. 1902. p. 417 ff.; Schüder und Proskauer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 227 ff.; ferner die zusammenfassende Darstellung von Pflanz. Vierteljahrsschr. für ger. Med. u. s. w. Bd. 26. 1903. Suppl.-H. 2. p. 141 ff.

ringe „Oxydierbarkeit“, d. h. einen geringen Gehalt an gelöster organischer Substanz besitzen, da die letztere von dem Ozon in erster Linie oxydiert wird und erst nach ihrer Sättigung die Bakterien beeinflusst werden.

Als Desinfektionsmittel, namentlich für inficierte Wunden, ist seit einer Reihe von Jahren das Wasserstoffsuperoxyd, welches neuerdings von E. Merck, chemische Fabrik in Darmstadt, in 30 Gew.-Proc. enthaltender Lösung in den Handel gebracht wird, in Gebrauch.¹

An dieser Stelle mag auch das Jodoform erwähnt sein. Dieser Körper verdankt die Bedeutung, welche er für die praktische Chirurgie hat, nicht bakterientötenden Eigenschaften in dem gewöhnlichen Sinne. Das Jodoform entfaltet nur dann antiseptische Wirksamkeit, wenn es zersetzt wird; dies geschieht z. B., wenn das Jodoform in inficierte Wunden gebracht wird. Mit den Stoffwechselprodukten der Bakterien geht das Jodoform wechselseitige Zersetzungen ein, wodurch antiseptisch wirkende, lösliche Jodverbindungen entstehen (Behring).²

Das Chloroform wirkt in gesättigter wässriger Lösung (im Liter Wasser lösen sich 5 ccm oder 7,5 g) nach den Untersuchungen von Salkowski³ und von M. Kirchner⁴ auf sporenfreie Bakterien kräftig abtötend. Da das Chloroform aus seinen Lösungen, namentlich bei etwas erhöhter Temperatur (Siedepunkt des Chloroforms 61° C.) schnell verdunstet, sobald dieselben frei der Luft ausgesetzt werden, so eignet es sich bei bakteriologischen Arbeiten ganz vortrefflich zur Abtötung sporenfreier Bakterien in Kulturen, die hinterher weitere Verwendung finden sollen (siehe hinten das dem Cholera vibrio gewidmete Kapitel); durch Kirchner ist auch eine Methode angegeben worden, Blutserum mit Hilfe von Chloroform zu sterilisieren (cf. hinten, Abschnitt V, 2).

Nach R. Koch⁵ und Behring⁶ sind einige Farbstoffe, namentlich diejenigen, die der Gruppe der Triphenylmethane angehören, sehr beachtenswerte Desinficientia. Hierher gehören Methylviolett 5 B

¹ Die Literatur siehe in dem Prospekt der genannten Fabrik vom April 1903; vergl. namentlich auch v. Bruns (Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 19).

² cf. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1882. p. 147; 1887. p. 422.

³ Salkowski. Deutsche med. Wochenschr. 1888. p. 309.

⁴ M. Kirchner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 465 ff.

⁵ R. Koch. 10. internat. med. Congr. Berlin. August 1890. Verhandlungen Bd. 1. p. 46; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 423.

⁶ Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1889. p. 887 links unten; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 173; ebenda Bd. 9. 1890. p. 423.

(Stillings „Pyoktanin“)¹, vor Allem aber Dahliablauf und Cyanin, ferner Malachitgrün. Die genannten Farbstoffe entfalten bakterienschädigende Wirkungen nur gegenüber sporenfreiem Material.²

Durch Miller³ ist die Entdeckung gemacht worden, dass gewisse Sorten metallischen Goldes, welche als Füllungsmaterial für Zähne verwandt werden, auf Gelatineplattenkulturen gebracht, die Entwicklung der Bakterienkolonien verlangsamen resp. verhindern. Behring⁴ bestätigte diese Beobachtungen und konstatierte, dass auch gemünztes Gold, Silber und Kupfer derartige Eigenschaften haben. Behring glaubt, dass Spuren der Metalle in dem Nährboden gelöst werden, und dass durch diese gelösten Substanzen die Entwicklungshemmung veranlasst wird.⁵ Auch metallisches Quecksilber fand Behring in der genannten Hinsicht wirksam.

Wenn wir hier die wichtigsten chemischen keimtötenden resp. bakterienschädigenden Mittel kurz betrachtet haben, so wollen wir andererseits darauf verzichten, die vielerlei anderen chemischen Körper, welche auf ihre keimtötenden Eigenschaften untersucht worden sind, zu berühren.⁶ Es sei aber auf eine Reihe wichtiger principieller

¹ Stilling. Anilinfarbstoffe als Antiseptika und ihre Anwendung in der Praxis. Strassburg 1890. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 8. p. 155.

² Vergl. über diese Wirkungen auch die Arbeit von Jänicke (Fortschr. d. Med. 1890. p. 460 ff.).

³ Miller. Deutsche odontol. Gesellsch. 18. Dec. 1889 (cf. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. p. 431); Die Mikroorganismen der Mundhöhle. 2. Auflage. Leipzig. G. Thieme. 1892. p. 280.

⁴ Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 432 ff.

⁵ Zu diesem Ergebnis sind auch Thiele und Wolf (Arch. f. Hyg. Bd. 34. 1898. p. 43 ff.) gekommen.

⁶ Eine ausführliche Darstellung des (damaligen) Standes der Frage der Desinfektion durch chemische Mittel findet man bei Behring (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 395 ff.), ferner in dem Buche „Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion. Leipzig. G. Thieme. 1894“ desselben Autors. — Eine grössere Reihe zusammenfassender Darstellungen, betreffend das Gebiet der Desinfektion, und zwar mit speciellem Bezug auf neuere patentierte Verfahren und Apparate hat Kausch gegeben (Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 31. 1902 und folgende Bände). — Bei Flüge, „Grundriss der Hygiene“, 5. Aufl. Leipzig. 1902, p. 47, 49, findet man tabellarische Aufstellungen über die entwicklungshemmende und die abtötende Wirkung der verschiedenen chemischen Mittel auf Bakterienmaterial; sehr ausführliche tabellarische Aufstellungen über die Wirkung der Desinfektionsmittel, und zwar geordnet nach den verschiedenen pathogenen Mikroorganismen, hat Ottolenghi („I batteri patogeni in rapporto ai disinfettanti“. Torino. 1899.) geliefert.

Punkte hingewiesen, die bei Prüfung chemischer Körper auf ihre desinficierenden (bakterienschädigenden) Wirkungen zu beachten sind.¹

Zunächst kommt es an auf die chemische Beschaffenheit des Desinfektionsobjectes, d. h. des Mediums, in welchem das Mittel auf die Bakterien einwirkt (ob Wasser, ob eiweisshaltige Flüssigkeiten etc.). Boer² fand, dass bei einzelnen Bakterienarten die Widerstandsfähigkeit gegen Desinfektionsmittel eine verschiedene ist je nach der chemischen Reaktion des Mediums, in welchem sich das Bakterienmaterial befindet.

Ferner gilt der Desinfektionswert, den ein bestimmtes Mittel der einen Bakterienart gegenüber besitzt, durchaus nicht ohne Weiteres für das Verhalten des Mittels gegen jede beliebige andere Bakterienart.

Ferner kommt es, wie das bereits aus den oben (p. 49, 50) citierten Kochschen Desinfektionsuntersuchungen hervorgeht, an auf die Dauer der Einwirkung des Desinfektionsmittels. Je kürzere Zeit ein Mittel einwirkt, in desto stärkerer Lösung muss es vorhanden sein, damit derselbe Effekt erzielt wird.

Ein weiterer zu beachtender Punkt, auf den als grundsätzlich wichtigen zuerst A. Henle³ hingewiesen hat, ist die Temperatur, bei welcher das Desinficiens einwirkt. Je höher die Temperatur, um so energischer der Desinfektionseffekt. Heider⁴ z. B. fand, dass Milzbrandsporen, die durch 36 tägige Einwirkung von 5 proc. Karbolwasser bei Zimmertemperatur nicht vernichtet wurden, bei 55° C. in 1—2 Stunden durch dasselbe Desinfektionsmittel zerstört wurden. Bei 75° C. waren 3 Minuten erforderlich; 3 proc. Karbolwasser tötete dieselben Sporen bei dieser Temperatur in 15 Minuten, 1 proc. Karbolwasser in 2—2½ Stunden. Nocht⁵ fand, dass eine bestimmte Sorte von Milzbrandsporen bei 37,5° C. abgetötet wurde durch 5 proc. Karbolwasser

¹ In den nachfolgenden Zeilen lehne ich mich an die vorstehend citierten Arbeiten Behrings an. — Auf den von Paul (Zeitschr. f. angew. Chemie. 1901. H. 14 und 15) aufgestellten „Entwurf zur einheitlichen Wertbestimmung chemischer Desinfektionsmittel“ sei ausserdem hier aufmerksam gemacht.

² Boer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890.

³ A. Henle. Arch. f. Hyg. Bd. 9. 1889.

⁴ Heider. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 221; Arch. f. Hyg. Bd. 15. 1892.

⁵ Nocht. Citirt nach Behring, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 448 und „Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion. Leipzig. G. Thieme. 1894“. p. 120.

in 3 Stunden, durch 4 proc. in 4 Stunden, durch 3 proc. in 24 Stunden, während durch 2 proc. Karbolwasser bei 37,5° C. eine Abtötung nicht erfolgte.

Weiterhin kommt es, wie zuerst (unabhängig von einander) Buchner¹ und Nissen² betont haben, auf die Zahl der Bakterienzellen an, welche im gegebenen Falle abzutöten sind. Eine grössere Anzahl erfordert eine grössere Menge des Mittels.

Ferner muss man die Prüfung auf die eventuell erfolgte Abtötung der Bakterien, oder, was dasselbe ist, die Prüfung, ob ihre Keimfähigkeit erhalten geblieben ist, einwandsfrei einrichten. Es kommt vor, dass Bakterien, die der Einwirkung eines Mittels unterworfen wurden, bei der nachfolgenden Prüfung ihrer Entwicklungsfähigkeit, wenn dieselbe bei einer der Art weniger zusagenden Temperatur vorgenommen wird, nicht wachsen, während sie dagegen sofort sich weiter entwickeln, wenn sie in möglichst günstige Temperaturverhältnisse gebracht werden. Man muss deshalb die Prüfung stets bei dem Temperaturoptimum der zu dem Versuche benutzten Bakterienart anstellen.

Endlich hat Gruber³ darauf aufmerksam gemacht, dass (da nach der Einwirkung des Desinfektionsmittels die Auskeimung häufig verlangsamt ist) es notwendig ist, die Beobachtungszeit bei der Prüfung der event. erhaltenen Keimfähigkeit möglichst lange auszudehnen. So sah Gruber Milzbrandsporen, die 24 Stunden in 1/10 proc. Sublimatlösung gelegen hatten, manchmal erst nach 7 Tagen auskeimen, obwohl sie im Übrigen weiter nicht geschädigt und insbesondere noch vollvirulent waren.

Liegt in der Praxis die Aufgabe vor, eine chemische Substanz resp. deren Lösung auf ihre desinficierenden Eigenschaften zu prüfen, so verfährt man zu diesem Zwecke im Allgemeinen so, dass man zunächst die Einwirkung dieser Substanz auf Milzbrandsporen untersucht. Man stellt sich eine sporenhaltige Milzbrandkultur dar (siehe hinten unter Milzbrandbacillus), mit der man in folgender Weise verfährt: Nach dem Vorgange von Koch (cf. oben p. 50) tränkt man kurze (etwa 1 1/2 cm lange) Seidenfäden, die man zunächst durch stundenlange Erhitzung im Dampftopf sicher sterilisiert hat, mit einer Aufschwemmung der Milzbrand-

¹ Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 10.

² Nissen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 495.

³ Gruber. 7. int. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. London 1891. — Centr. f. Bakt. Bd. 11. p. 116.

sporen in (durch längeres Auskochen) sterilisiertem Wasser. Nachdem die Fäden dann aus der Sporensuspension entfernt sind, lässt man sie (unter Vermeidung von Verunreinigungen) trocknen. Es kommt nun zunächst darauf an, die Resistenz des verwendeten Sporenmaterials (cf. oben p. 40) gegen Beeinflussung mit bekannten Desinfektionsmitteln (hier kommt in erster Linie Wasserdampf von 100°C . in Frage) kennen zu lernen: Man hängt eine Reihe von Fäden — einzeln in kleine, aus (im Dampf) sterilisiertem Fliesspapier gebildete, Paketchen eingeschlagen — in den Dampftopf hinein, nimmt dann Minute für Minute je einen Faden heraus, um ihn — mit Hülfe einer durch Ausglühen sterilisierten Pincette — in je ein Reagensglas mit Nährbouillon einzutragen, das in den Brutschrank gestellt wird. Man erfährt auf diese Weise weiterhin, an welchen von den Fäden die anhaftenden Milzbrandsporen abgetötet sind, an welchen nicht; man weiss dann ohne Weiteres, wieviel Minuten der Beeinflussung durch den strömenden Wasserdampf notwendig sind, um die verwendeten Sporen zu töten. Hat man sich so eine Anschauung von der Resistenz des Sporenmaterials verschafft, so kann man nun Seidenfäden, welche mit gleichwertigem Sporenmaterial getränkt sind, verwenden, um die Wirkung der zu prüfenden chemischen Substanz auf dieses Material festzustellen; man bekommt auf diese Weise Aufschluss darüber, wie sich die Wirkung der zu prüfenden Substanz resp. einer bestimmten Lösung derselben im Vergleich zu der Wirkung des strömenden Dampfes stellt. Anstatt die Sporen zu dem letztgenannten Zwecke an Seidenfäden antrocknen zu lassen, kann man sie auch in Wasser suspendieren (nach dem Vorgange von Geppert; cf. oben p. 51). Zu dem Zwecke wird die zunächst durch Schütteln der Milzbrandkultur mit sterilem Wasser hergestellte Flüssigkeit durch sterile Glaswolle oder auch durch Filtrierpapier filtriert: man erhält auf diese Weise Suspensionen, in denen die Sporen mit Sicherheit von einander isoliert sind. Zu der Suspension setzt man dann in bestimmten, quantitativ genauen Verhältnissen das zu prüfende chemische Mittel, dessen Lösung nun alle einzelnen Sporen mit Sicherheit umspült. Die Beeinflussung findet also hier mit viel grösserer Präcision statt, als wenn die Sporen an Fäden angetrocknet sind. Selbstverständlich muss man, bevor man die in der Suspension durch das chemische Mittel beeinflussten Sporen auf ihre Keimfähigkeit (durch Einbringen in einen passenden Nährboden) prüft, das den Sporen anhaftende Desinfektionsmittel (nach Analogie des Vorgehens von Geppert; cf. oben p. 51) unschädlich machen, man muss die Sporen „entgiften“, Angaben über die für

die verschiedenen Desinfektionsmittel geeignetsten Entgiftungsmittel findet man bei B. Krönig und Paul¹.

Was die Milzbrandsporen angeht, die an Seidenfäden (oder an anderen Dingen)² angetrocknet wurden, so haben B. Krönig und Paul³ gefunden, dass die Widerstandsfähigkeit derselben nach dem Antrocknen nicht unverändert bleibt; sie nimmt vielmehr zunächst schnell zu und erreicht dann nach einer gewissen (in den verschiedenen Fällen verschiedenen) Zeit ein Maximum; darauf folgt dann eine langsame und beständige Abnahme der Resistenz.

Häufig wird es gar nicht darauf ankommen, dass ein so resistentes Material, wie es Milzbrandsporen sind, durch ein bestimmtes Desinfektionsmittel vernichtet wird. Dies wird z. B. der Fall sein, wenn das Mittel speciell für die Desinfektion von Choleraausleerungen etc. gebraucht werden soll. In solchem Falle nimmt man als Testmaterial keine Milzbrandsporen, sondern anderes, dem jeweiligen Falle entsprechendes Bakterienmaterial, welches man in zweckmässiger, ebenfalls dem speciellen Falle angepasster Weise mit der zu prüfenden chemischen Substanz in Berührung bringt.

Oben (p. 38) haben wir bereits darauf aufmerksam gemacht, dass die Bakterienindividuen, die eine bestimmte Bakterienkultur zusammensetzen, von ungleicher Resistenz sind: neben leichter zu vernichtenden Individuen gibt es andere, die einer bestimmten Desinfektionsbeeinflussung einen grösseren Widerstand entgegensetzen. Es ergibt sich hieraus, dass die Prüfung auf die Wirksamkeit einer bestimmten bakterien-schädigenden Beeinflussung sich um so schärfer gestalten wird, auf eine je grössere Anzahl von beeinflussten Bakterienindividuen bzw. auf eine je grössere Masse des der Desinfektion ausgesetzten Objektes sie sich erstreckt. Liegt z. B. ein bakterienhaltiges Wasser vor, welches einer bestimmten chemischen Beeinflussung zum Zwecke der Sterilisierung ausgesetzt wird, so wird man bei der Prüfung der Wirksamkeit dieser Beeinflussung schärfer vorgehen bzw. eine sicherere Antwort auf die Frage, ob die Behandlung alle Zellen vernichtet, erhalten, wenn man 100 ccm des behandelten Wassers der Prüfung auf etwa leben gebliebene Keime unterzieht, als wenn man die Prüfung nur an 1 ccm

¹ B. Krönig und Paul. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 14ff.

² Otsuki (Hyg. Rundschau. 1900. p. 153ff.) fand im C. Fraenkel'schen Laboratorium, dass an porenreichen Substanzen angetrocknete Sporen schwerer vernichtet werden als an glatten Gegenständen haftende. Als geeignetstes Material zum Antrocknen der Sporen bezeichnet er gereinigte Quarzsandkörner.

³ Krönig und Paul. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 6.

vornimmt. Dieser Gedanke liegt z.B. dem von Schüder¹ angegebenen Prüfungsverfahren zu Grunde. In ähnlicher Weise sucht auch das im Gruberschen Institut ausgearbeitete Verfahren von Bellei² verhältnismässig grosse Mengen der beeinflussten Keime der Prüfung auf etwa erhalten gebliebene Lebensfähigkeit zu unterwerfen. Bei dem letzteren Verfahren wird nach geschעהener „Entgiftung“ (cf. p. 51) die die Keime enthaltende Aufschwemmung mit Dinatriumphosphatlösung, dann mit Calciumchloridlösung versetzt; es entsteht ein Niederschlag von Calciumphosphat, welcher die Bakterien einschliesst; der Niederschlag wird abcentrifugiert, mit Nährbouillon übergossen und dann bei dem Temperaturoptimum der in Frage kommenden Bakterienart aufgestellt.

Es sei noch auf eine interessante allgemeine Beziehung hingewiesen, die zwischen der Giftigkeit chemischer Körper für Bakterien und ihrer Giftigkeit für den tierischen Organismus zu bestehen scheint. Behring³ fand für eine ganze Anzahl von bakterienschädigenden (antiseptischen) Stoffen, dass die tödliche Dosis derselben für ein Kilo Kaninchen oder Maus ziemlich genau ein Sechstel beträgt von derjenigen Dosis, welche in einem Kilo Blutserum das Wachstum der Milzbrandbacillen verhindert.⁴ Behring nennt diese Beziehung die „relative Giftigkeit“ und sagt: die relative Giftigkeit von Karbolsäure, Sublimat, Jodtrichlorid, Kreolin etc. ist gleich 6. Für den tierischen Organismus ungiftige Antiseptika werden sich wohl kaum auffinden lassen.

Allgemein bekannt ist die grosse Bedeutung, welche die Verhältnisse, die bei der künstlichen Vernichtung der Bakterien, speciell der Vernichtung durch chemische Mittel, in Frage kommen, für die operative Medicin, für Chirurgie und Geburtshilfe haben. Der moderne Chirurg kommt zwar relativ seltener in die Lage, antiseptisch vorgehen zu müssen; dagegen ist es stets seine erste Sorge, „aseptisch“ zu arbeiten, d. h. mit keimfreien Fingern, keimfreien Instrumenten, keimfreien Verbandstoffen zu operieren.

Fürbringer⁵, welcher sich bemüht hat, ein möglichst sicheres Verfahren zur Desinfektion der Hände zu finden, wendet nach einander, je eine Minute lang, an: Seife mit Bürste und warmem

¹ Schüder. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 312.

² Bellei. Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 301 ff.

³ Behring. cf. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 475 ff.

⁴ Vergl. hierüber auch Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 664.

⁵ Fürbringer. Untersuchungen und Vorschriften über die Desinfektion der Hände des Arztes etc. Wiesbaden. 1888; weitere Mitteilungen des Autors: Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 81 und 1899. p. 809.

Wasser, Alkohol (mindestens 80 proc.), 2 promill. Sublimatlösung. Diese Methode hat bereits eine grosse Verbreitung gefunden. Später ist Reinicke¹ dafür eingetreten, dass bei dieser Art der Händedesinfektion die Anwendung des Alkohols das Wesentliche sei; er lässt das Antiseptikum (bei der Fürbringerschen Methode das Sublimat) ganz weg und empfiehlt (nach vorausgegangener 5 Minuten langer Reinigung der Hände mit heissem Wasser, Seife und Bürste) ein 3—5 Minuten langes Bürsten in ca. 90 proc. Alkohol; darauf folgt dann einfaches Abspülen in sterilem Wasser. Reinicke hat die Ansicht ausgesprochen, dass die Wirkung des Alkohols im Wesentlichen als eine mechanische aufzufassen sei (Ablösung und Abschwemmung der Keime zugleich mit dem fettigen Hautsekret). Ahlfeld und Vahle² haben dagegen gezeigt, dass dem Alkohol direkt bakterientötende Eigenschaften zukommen (cf. oben p. 47); und Ahlfeld³ ist dann mit grosser Wärme für seine (auf die nachgewiesenen baktericiden Eigenschaften des Alkohols gegründete) „Heisswasser-Alkoholdesinfektion“ der Hände eingetreten und hat eingehende Anweisungen bezüglich der praktischen Ausführung der Methode (für Hebammen und Ärzte) gegeben.⁴ Ahlfeld macht eindringlich darauf aufmerksam, dass der Erfolg des gesamten Verfahrens davon abhängig sei, mit welcher Sorgfalt die einzelnen Manipulationen vorgenommen werden; die Intelligenz des Einzelnen spielt bei der Händedesinfektion eine hervorragende Rolle; selbstverständlich kommt auch die Beschaffenheit der Hand wesentlich in Frage. Fürbringer⁵ übrigens will behufs grösserer Sicherheit des Desinfektionserfolges auch fernerhin die Anwendung des Antiseptikums nach der Alkoholbenutzung beibehalten. Als Antiseptikum für die Zwecke der Händedesinfektion hat Blumberg⁶ das Quecksilbersulfatäthylendiamin⁷ empfohlen. Mikulicz⁸ empfiehlt Seifenspiritus (Spiritus saponatus Ph. G.) als Haut- und Händedesinfektionsmittel. — Dass übrigens keines der angegebenen Verfahren die

¹ Reinicke. Arch. f. Gynäkol. Bd. 49. 1895. p. 515.

² Ahlfeld und Vahle. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 6.

³ Ahlfeld. Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 51. p. 851; ebenda 1896. No. 23. p. 361.

⁴ Ahlfeld. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 8. p. 113.

⁵ Fürbringer und Freyhan. Ebenda. 1897. No. 6. p. 81.

⁶ Blumberg. Arch. f. klin. Chir. Bd. 64. 1901.

⁷ Das Präparat, welches von der „Chem. Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering)“ unter dem Namen „Sublamin“ in Pastillenform in den Handel gebracht wird, steht nach Blumberg dem Sublimat an Desinfektionskraft nicht nach und reizt die Haut nicht.

⁸ Mikulicz. Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 385 ff.

Hände mit Sicherheit absolut keimfrei zu machen im Stande ist, haben Paul und Sarwey¹ in ausgedehnten Versuchen nachgewiesen. Zu diesem Ergebnis ist auch Döderlein² gelangt. Über die Methoden der Prüfung der Händedesinfektionsverfahren vergl. auch die Arbeiten von B. Krönig und Blumberg³ sowie von Schumacher.⁴

Die Verbandstoffe werden jetzt meist im strömenden Wasserdampfe sterilisiert und in dadurch geschaffenen keimfreien Zustande ohne Zusatz antiseptischer Substanzen verwendet. Zur Sterilisierung chirurgischer Metallinstrumente verfährt man nach Ermittlungen von Schimmelbusch⁵ am besten so, dass die Instrumente zunächst mechanisch sorgfältig gesäubert, dann in 1 proc. wässriger Sodalösung (cf. oben p. 57) 5 Minuten lang gekocht werden. Die so sicher sterilisierten Instrumente werden bis zum Gebrauch in eine wässrige Lösung gelegt, die 1% Soda und 1% Karbolsäure enthält. In ähnlicher Weise sterilisiert A. Winternitz⁶ Bürsten.

Am Schlusse dieses Kapitels wollen wir noch auf die mächtigen Wirkungen hinweisen, die dem Lichte⁷ den Bakterien gegenüber zukommen (cf. p. 27). Durch direktes Sonnenlicht werden nach Arloing⁸ Milzbrandsporen in Bouillon (bei einer Temperatur von 35°—39° C.) binnen wenigen Stunden vernichtet. Aber auch das zerstreute Tageslicht hat deutlich bakterienschädigende Eigenschaften. Nach R. Koch⁹ sterben Kulturen der Tuberkelbacillen, wenn sie dicht am Fenster aufgestellt sind, in 5—7 Tagen ab. Unter den das weisse Licht zusammensetzenden Strahlen scheinen besonders den blauen und violetten, d. h. den stärker brechbaren Strahlen, bakterienschädigende Eigenschaften zuzukommen. Diese Tatsache

¹ Paul und Sarwey. Münch. med. Wochenschr. 1899. No. 49 und 51; ebenda 1900. No. 27—31; ebenda 1901. No. 37, 38.

² Döderlein. Deutsche med. Wochenschr. 1900. No. 42.

³ B. Krönig und Blumberg. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 1004 ff.

⁴ Schumacher. Arch. f. Gyn. Bd. 68. 1903.

⁵ Schimmelbusch. Arbeiten a. d. chir. Klinik d. K. Univ. Berlin. 5. Teil. 1891. p. 46 ff.

⁶ A. Winternitz. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 9.

⁷ Die Literatur über diesen Gegenstand findet man bei Raum (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889), bei Janowski (Centr. f. Bakt. Bd. 8. 1890. p. 167 ff.), bei Dieudonné (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 9. 1894. p. 412), ferner bei Boeder (ebenda. Bd. 17. 1900. p. 165 ff.).

⁸ Arloing. Compt. rend. Acad. des sciences. t. 101. 1885. p. 511; Arch. de phys. normale et path. t. 7. 1886.

⁹ R. Koch. 10. internat. med. Kongress. Berlin 1890; Verhandlungen Bd. 1. p. 42.

wurde bereits (1877) von Downes und Blunt¹, welche die erste Entdeckung bezüglich der bakterienschädigenden Wirkung des Lichtes machten, ermittelt. Ebenso erkannten diese Autoren bereits die grosse Bedeutung, welche der freie Sauerstoff bei der Belichtung des Bakterienmaterials hat. Ohne die Gegenwart freien Sauerstoffs scheint Bakterienbeschädigung durch Licht nicht einzutreten. Durch Richardson² sowie durch Dieudonné³ ist später festgestellt worden, dass die Belichtung von bakterienhaltigen Flüssigkeiten resp. Kulturen bei Sauerstoffanwesenheit die Produktion von Wasserstoffsuperoxyd veranlasst, welches seinerseits als kräftiges Desinfektionsmittel (vergl. oben p. 63) die Bakterienbeschädigung bewirkt. Santori⁴ sowie Kruse⁵ stellten fest, dass die bakterienbeschädigende Wirkung des Lichtes um so grösser ist, je höher die begleitende Temperatur. Eine einfache Methode, den schädigenden Einfluss des Lichtes zu demonstrieren (teilweise Belichtung dichtbesäeter Agarplatten vor der Auskeimung), hat H. Buchner⁶ beschrieben. — Dass es Bakterienarten gibt, welche auf Licht angewiesen sind, haben wir bereits (oben p. 27) erwähnt.

Im Laboratorium von v. Tappeiner fand (1899) Raab⁷, dass dünne, an sich ungiftige Lösungen fluorescierender Stoffe (Akridin, Eosin, Chinin) unter dem Einflusse der Belichtung stark schädigende Eigenschaften auf Paramaecien (zu den Ciliaten gehörige Protozoengattung) erhalten: „photodynamische“ Wirkung. v. Tappeiner und Jodlbauer haben dann gezeigt, dass solche fluorescierenden Lösungen auch auf durch Bakterien gebildete Toxine⁸ (Diphtherie-, Tetanustoxin) schädigend wirken, sowie, dass auch Bakterien selbst durch photodynamische Beeinflussungen abgetötet werden können.⁹

¹ Downes und Blunt. *Proceed. of the Royal Soc. of London.* vol. 26.

² Richardson. *Journ. chem. Soc.* 1893. 1. 1109—1130; ref. *Ber. d. Deutsch. Chem. Ges.* 26. Jahrg. Bd. 4. p. 823.

³ Dieudonné. *Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte.* Bd. 9. 1894.

⁴ Santori. cf. *Centr. f. Bakt.* Bd. 8. 1890. p. 738.

⁵ Kruse. *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 19. 1895. p. 324.

⁶ H. Buchner. *Centr. f. Bakt.* Bd. 12. 1892. No. 7/8; *Arch. f. Hyg.* Bd. 17. 1893.

⁷ v. Tappeiner. *Münch. med. Wochenschr.* 1900. p. 5; Raab. *Zeitschr. f. Biol.* Bd. 39.

⁸ v. Tappeiner u. Jodlbauer. *Münch. med. Wochenschr.* 1904. p. 737 ff.

⁹ Jodlbauer und v. Tappeiner. *Ebenda.* 1904. p. 1096 ff. Die Versuche wurden angestellt mit *Bac. prodigiosus*, *Proteus* und *Bac. acid. lactici*. Erythrosin wirkte kräftiger als Eosin; am stärksten wirkten Tetraiodtetra-chlorfluorescein (Rose bengale), Phenosafranin und Methylenblau; 0,001 proc. Lösungen dieser Farbstoffe töteten die Bakterien in 1—2 Tagen im diffusen Tageslicht.

Über die Gründe bzw. das Wesen der photodynamischen Schädigungen ist etwas sicheres noch nicht zu sagen. Festgestellt ist, dass bei den in Frage kommenden Vorgängen aktiver Sauerstoff gebildet wird.¹

Dass den Becquerel-(Radium-)Strahlen bakterienschädigende Wirkungen zukommen, wurde durch Aschkinass und Caspari², durch Danysz³, R. Pfeiffer und Friedberger⁴ nachgewiesen.

Über die Frage der Wirkung der Röntgenstrahlen auf Bakterien gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander.⁵

Über bakterienschädigende Wirkungen der Elektrizität ist mehrfach berichtet worden.⁶ Selbstverständlich hat man bei der Beurteilung solcher Wirkungen auf die rein chemische Wirkung eventuell durch Elektrolyse gebildeter Körper stets Rücksicht zu nehmen.⁷

Hoher Druck hat sich im Allgemeinen als nicht wesentlich schädigend auf Bakterien erwiesen.⁸

¹ Vergl. Straub. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 25; Jodlbauer und v. Tappeiner, ebenda p. 1141.

² Aschkinass und Caspari. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 86. 1901; ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. p. 124.

³ Danysz. Sem. méd. 1903. p. 64; ref. Hyg. Rundschau. 1903. p. 914.

⁴ R. Pfeiffer und Friedberger. Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 640 ff.

⁵ Über positive Ergebnisse hat namentlich Rieder (Münch. med. Wochenschrift 1898—1902; eine Reihe von Mitteilungen) berichtet.

⁶ Die Literatur über diesen Gegenstand siehe bei Spilker und Gottstein (Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. No. 3/4), ferner bei S. Krüger (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 22. 1893), ferner in dem zusammenfassenden Referate von Friedenthal (Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 319), sowie bei K. B. Lehmann und Zierler (Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 221 ff.).

⁷ Lehmann und Zierler (l. c.) finden, dass die zu beobachtende bakterienschädigende Wirkung des konstanten Stromes allein auf der Wirkung der gebildeten Elektrolyte (Chlor etc.) beruht.

⁸ Bezüglich der Literatur über dieses Gebiet sei auf Hueppe, „Die Methoden der Bakterienforschung“. 5. Aufl. Wiesbaden. 1891. p. 407, sowie auf Chlopin und Tammann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 171 ff.) verwiesen.

III.

Allgemeine Lebensäusserungen der Bakterien.

Bei dem Wachstum und der Vermehrung der Bakterien treten eine grosse Reihe von Erscheinungen zu Tage, die in letzter Linie meist darauf zurückzuführen sind, dass durch den Lebensprocess der Bakterien die complicierten Verbindungen, aus denen der Nährboden zusammengesetzt ist, in einfachere übergeführt werden. So wie aber eine jede einzelne Art ihre eigenen specifischen Ansprüche an den Nährboden stellt, so sind auch die Processe, welche mit dem Bakterienwachstum verknüpft sind, und die Erscheinungen, welche durch dasselbe veranlasst werden, die Lebensäusserungen, für die einzelnen Arten verschieden. Dass die einzelnen Bakterienarten, und zwar je nach ihren Eigenschaften in mehr oder weniger hohem Grade, sich veränderten Lebensbedingungen anzupassen vermögen, und dass damit Veränderungen auch der Lebensäusserungen verbunden sind, haben wir oben (S. 34 und 36) bereits erwähnt. Diese Veränderungen können unter Umständen recht dauerhafter Art sein: Rassen- oder Varietätenbildung.

Was die Lebensäusserungen der Bakterien im Allgemeinen angeht, so hat Methoden, die bei Mikroorganismenwachstum gebildete Wärme zu messen, vor Kurzem Rubner¹ angegeben. Über Wärmeentwicklung durch Bakterien vergl. auch F. Cohn.²

¹ Rubner. Hyg. Rundschau. 1903. p. 857ff.; Arch. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 260ff.; ebenda. Bd. 49. 1904. p. 355ff. — Bei dieser Gelegenheit (Arch. f. Hyg. Bd. 48. p. 288) gibt Rubner eine Methode an, die Bakterien-ernte von dem Nährboden quantitativ genau zu trennen: Fällung der (in Fleischextraktlösung gezüchteten) Bakterien mit Eisenacetat in der Wärme, Trennung des Niederschlages durch Filtrieren oder Centrifugieren.

² F. Cohn, „Über thermogene Bakterien“. Ber. d. Deutsch. Bot. Ges. 1893. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 15. p. 424.

Was die chemischen Processe betrifft, die bei dem Wachstum der Bakterien in die Erscheinung treten, so können hierbei (als Stoffwechselprodukte) die einfachsten chemischen Körper gebildet werden: Kohlensäure, Wasserstoff, Methan, Schwefelwasserstoff, Ammoniak u. dergl.

Was speciell die Bildung von Schwefelwasserstoff durch Bakterien betrifft, so ist nach den Untersuchungen von Petri und Maassen¹, von Stagnitta-Balistreri², von Max Morris³ die genannte Fähigkeit eine weit verbreitete Eigenschaft der Bakterien. Stagnitta konstatierte, dass die Zusammensetzung des Nährbodens von wesentlicher Bedeutung bezüglich des Zustandekommens der Schwefelwasserstoffbildung und bezüglich der Quantität des gebildeten Schwefelwasserstoffs ist. Morris fand die reichlichste Schwefelwasserstoffproduktion bei dem *Proteus vulgaris*, ferner bei dem Typhus- und dem Rotzbacillus. Rubner⁴ hat nachgewiesen, dass der zur Bildung des Schwefelwasserstoffs notwendige Schwefel ganz allgemein aus organischen Schwefelverbindungen des Nährbodens entnommen wird.

Der Nachweis der Schwefelwasserstoffbildung bei Bakterienkulturen wird sehr bequem durch Einhängung eines mit Bleizuckerlösung getränkten Fliesspapierstreifchens in das Kulturgefäss geführt.⁵ Bei Schwefelwasserstoffentwicklung tritt Schwärzung (Bildung von Schwefelblei) ein. Auch kann die Schwefelwasserstoffbildung dadurch nachgewiesen werden, dass man bei dem Anstellen der Kultur das untere Ende des die Kultur verschliessenden Wattepfropfs mit Bleizuckerlösung tränkt. Fromme⁶ stellte sich behufs des Schwefelwasserstoffnachweises eine Eisengelatine her (Zusatz von 3 % Eisentartarat oder Eisensaccharat zu Nährgelatine). Dieser Nährboden zeigt durch Schwarzfärbung (Bildung von Schwefeleisen) Schwefelwasserstoffbildung an. Morris machte bei Gelegenheit seiner bereits citierten Arbeit die Entdeckung, dass Bakterien ganz im Allgemeinen auch auf bleihaltigen Nährböden gut wachsen, und dass in den letzteren ein einfaches Mittel gegeben ist, die Schwefelwasserstoffbildung nach-

¹ Petri und Maassen. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. No. 9/10; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 8. 1893. p. 326, 338 ff.

² Stagnitta-Balistreri. Arch. f. Hyg. Bd. 16. 1892.

³ Max Morris. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897. p. 304 ff.

⁴ Rubner. Arch. f. Hyg. Bd. 16. 1892.

⁵ cf. Schrank. Wien. med. Jahrbücher. 1888. p. 313.

⁶ Fromme. Dissert. Marburg. 1891. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 12. p. 274.

zuweisen. (Über die Herstellung eisen- resp. bleihaltiger Nährböden vergl. hinten, Abschnitt V, 2.)

Nach den Untersuchungen von Nencki und Sieber¹, Rubner², Petri und Maassen³ ist neben der Schwefelwasserstoffbildung auch die Produktion von (Methyl-)Merkaptan eine weit verbreitete Eigenschaft der Bakterien (in eiweisshaltigen Nährböden). Über die Art des Nachweises dieses Körpers (mit Hilfe von Isatinschwefelsäure) hat Rubner⁴ genauere Angaben gemacht.

Ferner kommt es bei den Zersetzungen des Nährbodens zur Bildung der verschiedenartigsten Fermente oder Enzyme.⁵ So gibt es Bakterienarten, welche diastatische Enzyme bilden (d. h. solche, die Stärke in Traubenzucker umwandeln); einige wenige Arten⁶ haben nach den Ermittlungen von Fermi und Montesano⁷ die Eigenschaft der Produktion invertierender Enzyme (Umwandlung von Rohrzucker in Traubenzucker); viele Bakterienarten bilden proteolytische (peptonisierende) Enzyme,⁸ d. h. solche, die geronnenes Eiweiss, erstarrte Gelatine lösen;⁹ von Gran¹⁰ ist neuerdings über Bakterien berichtet worden, denen die Fähigkeit zukommt, Agar-Agar zu verflüssigen (Hydrolyse des Agar-Agar durch ein neues Enzym [die „Gelase“]); andere Bakterien bringen durch Produktion von Labenzym Milch zur Gerinnung (Ausfällung des Kaseins).

Will man an einer entwickelten Bakterienkultur den Nachweis

¹ Nencki und Sieber. Monatsh. f. Chemie. Bd. 10. 1889. p. 526 ff.

² Rubner. Hyg. Rundschau. 1893. p. 529; Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 184.

³ Petri und Maassen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 8. 1893. p. 498.

⁴ Rubner. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 184.

⁵ cf. Flügge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig 1886. p. 466 ff.; 3. Aufl. 1896. Bd. 1. p. 195 ff. (Gotschlichs Bearbeitung); ferner die eingehende Darstellung des Gebietes von Emmerling in Roscoe-Schorlemmer, Lehrbuch der Chemie. 1902. p. 332—441.

⁶ z. B. *Proteus vulgaris*, *Bacillus Megatherium*.

⁷ Fermi und Montesano. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 482 ff.

⁸ Über die Verbreitung der proteolytischen Enzyme im Pflanzenreiche und ihre Eigenschaften siehe Fermi und Buseagliani (Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 24 ff.).

⁹ Beijerinck (ebenda. II. Bd. 7. 1901. p. 45) macht darauf aufmerksam, dass bei vielen sporenbildenden Bakterien erst nach der Sporenbildung deutlicheres Verflüssigungsvermögen beobachtet wird: die zerfallenden Stäbchen sondern ein proteolytisches Enzym ab.

¹⁰ Gran. Bergens Museums Aarbog. 1902. No. 2; ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 9. p. 562.

führen, dass Enzyme vorhanden, d. h. also durch die Bakterien gebildet sind, so kann dies unter Anderem auf direktem Wege in der Weise geschehen, dass man die Bakterienkultur auf geeignete Körper einwirken lässt. Selbstverständlich ist es hierbei notwendig, dass man die Tätigkeit der lebenden Bakterienzellen ausschliesst. So verfährt man nach dem Vorgange von Fermi¹ (dem wir zahlreiche Studien über Bakterienenzyme verdanken) z. B. zum Nachweise von leimlösenden Enzymen in Bakterienkulturen in der Weise, dass man die mit einem Antiseptikum (Sublimat, Karbolsäure etc.) versetzte Bakterienkultur auf eine Gelatine einwirken lässt, welche so hergestellt ist, dass Mikroorganismen in ihr sich nicht entwickeln können (Fermi löst 7 g Gelatine in 100 ccm gesättigter wässriger Thymollösung). Solche „Thymogelatine“, im erstarrten Zustande in Berührung gebracht mit einer Flüssigkeit, die leimlösendes Enzym enthält, verfällt allmählich fortschreitender Verflüssigung.

Sehr gut eignet sich zum Nachweise der Enzyymbildung bei Bakterien die zur Aussaat der Bakterien benutzte Agarplatte, welche Zusätze der durch die bezüglichen Enzyme angreifbaren Substanzen erhalten hat. Eijkman² verwendet z. B. zum Nachweise der Bildung peptonisierenden (kaseinspaltenden) Enzyms Milchagar, zum Nachweise der Bildung diastatischen Enzyms Stärkeagar³ (die sich auf dem Nährboden entwickelnden, enzymproducierenden Kolonien bilden in Folge der Lösung des Kaseins bzw. der Stärke durchsichtige Höfe in ihrer Umgebung) u. s. w.

Ferner werden durch Bakterien die verschiedenartigsten Gärungen⁴ zu Stande gebracht. Unter Gärung im engeren Sinne versteht man die Zerlegung organischen Materials unter Gasentwicklung; man fasst jedoch den Begriff der Gärung heutzutage vielfach etwas weiter und versteht auch solche Zerlegungen darunter, bei denen Gasentwicklung fehlt.⁵ Eine Anzahl von Bakterienarten vergärt Zucker unter Bildung von Milchsäure (Milchsäuregärung); andere vergären

¹ Fermi. Arch. f. Hyg. Bd. 10. 1890. p. 3.

² Eijkman. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 841 ff.

³ Die Stärkeagarplatte wurde zu diesem Zwecke zuerst von Went (Sitz.-Ber. der Kgl. Akad. d. Wiss. zu Amsterdam. 1901; citiert nach Eijkman) angegeben.

⁴ cf. Flüge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig. 1886. p. 483 ff.; 3. Aufl. 1896. Bd. 1. p. 219 ff. (Gotschlichs Bearbeitung).

⁵ Emmerling („Die Zersetzung stickstofffreier organischer Substanzen durch Bakterien“, Braunschweig. 1902. p. 9) definiert Bakteriengärungen als „Zersetzungen chemischer Körper durch lebende Bakterien, bei denen meist komplexe Moleküle zu einfacheren abgebaut werden und zwar in der

Stärke und Zucker unter Bildung von Buttersäure (Buttersäuregärung); bei der letzteren Art der Gärung werden Kohlensäure und Wasserstoff entwickelt. Weitere Arten der Gärung sind die besonders in Wein auftretende schleimige oder Mannitgärung, welche durch Bildung einer fadenziehenden, schleimigen Gummiart und von Mannit und Kohlensäure aus Traubenzucker charakterisiert ist.¹ Übrigens verhalten sich verschiedene Zuckerarten den Bakterien gegenüber verschieden. Es gibt zahlreiche Bakterienarten, welche zwar Traubenzucker (Dextrose, Glykose), aber nicht Milchzucker anzugreifen vermögen, während es wiederum andere Arten gibt, die sowohl Traubenzucker wie Milchzucker vergären. Eine Bakterienart, die Milchzucker angreift, ist stets auch im Stande Traubenzucker anzugreifen: Einfache Saccharide werden direkt angegriffen, Polysaccharide nach vorheriger Hydrolyse zu Monosacchariden.²

Was die Milchsäurebildung durch Bakterien im Speziellen angeht, so hat Nencki³ darauf aufmerksam gemacht, dass von differenten Bakterienarten differente (isomere) Milchsäuren gebildet werden können, und dass die durch diese Isomerien bedingten physikalischen und chemischen Unterschiede unter Umständen zur Differentialdiagnose einander ähnlicher Spaltpilzarten benutzt werden können. Péré⁴ fand, dass die Art der gebildeten Milchsäure bei einer und derselben Bakterienart und bei einer und derselben Zuckerart verschieden sein kann je nach der verschiedenen Stickstoffnahrung, die den Bakterien geboten wird. Eine tabellarische Aufstellung der Milchsäure bildenden Bakterienarten, geordnet nach den verschiedenen, dem Angriffe der Bakterien zugängigen Zuckerarten bzw. Kohlehydraten, hat Emmerling⁵ geliefert.

Von weiteren durch Bakterien hervorgerufenen Gärungen seien genannt die Cellulosegärungen (unter anaëroben Verhältnissen vor sich gehende Zerlegung der Cellulose unter Entbindung von Wasserstoff und Kohlensäure bzw. Methan und Kohlensäure), ferner die Hanf- (Flachs-)röste (-rotte); bei der letzteren handelt es sich um

Weise, dass die Verbrennungswärme der Summe der Produkte geringer ist als die des ursprünglichen Körpers“.

¹ Über die schleimige Gärung vergl. Emmerling, „Die Zersetzung stickstofffreier organischer Substanzen durch Bakterien“. Braunschweig. 1902. p. 87 ff.

² Vergl. Emmerling. l. c. p. 4.

³ Nencki. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 304.

⁴ Péré. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 739, 740.

⁵ Emmerling. l. c. p. 53 ff.

Isolierung der Gewebefasern, die man als durch Zerstörung von Pektinsubstanzen bedingt ansieht (Pektingärung).

Weitere durch Bakterien hervorgerufene Gärungen sind die Essiggärung (Verwandlung des Äthylalkohols durch Oxydation¹ in Essigsäure),² ferner die ammoniakalische Harnstoffgärung (Spaltung des Harnstoffs in Kohlensäure und Ammoniak). Bakterienarten, welche die Eigenschaft haben aus Harnstoff Ammoniak zu bilden (die aber aus komplizierteren stickstoffhaltigen Molekülen kein Ammoniak zu bilden vermögen), sind von Stutzer, Burri und Herfeldt mit dem Namen der „Ammoniakbakterien“ bezeichnet worden.³

Über Fettzersetzung durch Bakterien haben v. Sommaruga⁴, in den letzten Jahren dann namentlich Rubner⁵, Reinmann⁶, Laxa⁷, O. Jensen⁸, K. Schreiber⁹ Untersuchungen angestellt. Nach Rubner hat man Fettspeicherung und Fettzerstörung (Fettzehrung) von einander zu unterscheiden; die erstere geht der letzteren stets voraus. Nach Schreiber ist reines Fett für sich allein kein Nährboden für Mikroorganismen; Fettspeicherung und -zerstörung erfordern gleichzeitige Anwesenheit geeigneten Nährmaterials für die Bakterien. Bei der Zerlegung (Spaltung) der Fette werden Säuren frei, welche ihrerseits (wie das übrigens auch bei anderen Gärungen der Fall ist) in Folge der Empfindlichkeit der Bakterien gegen saure Reaktion des Nährbodens (cf. p. 30) wieder hemmend auf den Zerlegungsprocess einwirken, wenn keine Gelegenheit zur Neutralisierung (durch Calciumkarbonat etc.) gegeben ist. Fettzehrung tritt nach Schreiber nur in Gegenwart von Sauerstoff ein.

Zu den Gärungen können auch die verschiedenartigen Fäulnis-

¹ Ein kurzes zusammenfassendes Referat über die neueren Untersuchungen betreffend die Oxydationsgärungen siehe bei Emmerling. Biochem. Centralbl. 1904.

² Nach Zopf und Banning (vergl. Banning. Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 395 ff.) haben eine ganze Reihe von Essigsäurebakterien die Fähigkeit, unter gewissen Bedingungen Traubenzucker zu Oxalsäure zu oxydieren.

³ Stutzer, Burri und Herfeldt. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 852. — Über Ammoniakbildung durch Bakterien siehe auch die Studie von Marchal (Agric. Science. vol. VIII. 1894. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. p. 753).

⁴ v. Sommaruga. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 441 ff.

⁵ Rubner. Arch. f. Hyg. Bd. 38. 1900. p. 67 ff.

⁶ Reinmann. Centr. f. Bakt. II. Bd. 6. 1900. p. 131 ff.

⁷ Laxa. Arch. f. Hyg. Bd. 41. 1901. p. 119 ff.

⁸ O. Jensen. Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 11 ff.

⁹ K. Schreiber. Arch. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 328 ff.

processe¹ gerechnet werden, d. h. die Zersetzungen stickstoffhaltiger organischer Massen, welche mit Entbindung stinkender Produkte verbunden sind (Eiweissgärung). Im Allgemeinen hat man zwei verschiedene Arten der Zersetzung der komplizierten stickstoffhaltigen organischen Verbindungen, der Eiweissstoffe, durch Bakterien zu unterscheiden. Die eine ist die Fäulnis, die andere die Verwesung. Die Fäulnis (unter der wir, wie eben gesagt, die Zersetzung des Eiweissmoleküls unter Auftreten stinkender Produkte verstehen) findet fast immer unter Abschluss von Sauerstoff² statt. Sie wird bedingt durch den Lebensprozess anaërober Bakterien; sie stellt einen Reduktionsprozess³ dar. Im Gegensatz dazu bildet die Verwesung einen Oxydationsprozess; sie findet statt unter der Mitwirkung von atmosphärischem Sauerstoff und bildet einen der wesentlichsten Faktoren der Selbstreinigung des Bodens; der Kohlensäuregehalt der Grundluft findet durch die Verwesungsvorgänge seine Erklärung.⁴ (Über beobachtete Temperatursteigerungen im Boden bei dem Verwesungsprocesse siehe hinten das Kapitel „Bodenuntersuchung“.) Bezüglich der Literatur über Verwesung vergl. auch Wollny.⁵

Was durch Bakterien veranlasste Reduktionsprocesse angeht, so sind diese nicht etwa nur mit der Lebenstätigkeit anaërober Bakterien verbunden, wenngleich diesen das stärkste Reduktionsvermögen zukommt.⁶ Fr. Müller⁷ vermochte überhaupt keine Bakterien aufzufinden, die die Fähigkeit, reducierend auf den Nährboden zu wirken, gar nicht besessen hätten; auch ganz streng aëroben Arten, wie z. B. dem Milzbrandbacillus, kommt nach Fr. Müller die Fähigkeit der Reduktion zu. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch Klett.⁸ Fr. Müller fand übrigens, dass es Bakterien

¹ cf. Flüge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig. 1886. p. 493 ff.; 3. Aufl. 1896. p. 254 ff. (Gotschlichs Bearbeitung).

² Vergl. hierüber auch Bienstock (Arch. f. Hyg. Bd. 36. 1899. p. 377).

³ cf. Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 185. — Bezüglich des experimentellen Nachweises von Reduktionswirkungen vergl. hinten (Abschnitt V, 3) das bei Gelegenheit der Anaërobienkultur Gesagte.

⁴ cf. Bail. Centr. f. Bakt. II. Bd. 9. 1902. p. 501 ff.: Experimentelle Studie über die Verwesung pflanzlicher Stoffe.

⁵ Wollny, Die Zersetzung der organischen Stoffe und die Humusbildungen. Heidelberg. 1897. p. 2 ff.

⁶ Vergl. A. Wolff. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 851.

⁷ Fr. Müller. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 55 ff. sowie ebenda p. 818. (Untersuchungen aus dem Laboratorium von Schottelius).

⁸ Klett. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 157.

gibt (*Vibrio Deneke*, *Bac. prodigiosus*), die beim Wachstum bei Zimmer-temperatur Farbstoffe zu reduciren vermögen, während sie bei Körpertemperatur, trotz lebhaften Wachstums, diese Fähigkeit nicht besitzen. Cathcart und Hahn¹ halten es nach ihren Untersuchungen für wahrscheinlich, dass die reducirenden Wirkungen der Bakterien hauptsächlich an die Substanz der Bakterienzelle geknüpft bzw. von ihr durch einen nur auf bestimmte Reize hin abgesonderten enzymartigen Körper ausgeübt werden.

Die Fäulnisprocesse gehen selbstverständlich um so schneller vor sich, je günstiger die Temperaturverhältnisse für das Wachstum der beteiligten Bakterien liegen. Man kann deshalb Objekte (Fleisch etc.), welche leicht in faulige Zersetzung übergehen, durch Halten bei niedriger Temperatur einigermassen konservieren. Dass aber selbst bei 0° C. Fäulnis stattfindet (wenn auch relativ langsam), hat Forster², dem wir (cf. oben p. 33) die Entdeckung bei 0° wachsender Bakterienarten verdanken, nachgewiesen. In Fleischbrei z. B., welcher bei 0° C. gehalten wurde, fand Forster nach 16 Tagen (neben unzähligen Bakterien) etwa ebensoviel Zersetzungsprodukte wie in dem gleichen Fleische, welches 6—7 Tage bei 7—9° C. oder 2 Tage bei Zimmertemperatur gehalten worden war.

Bei der Fäulnis werden nie so einfache Verbindungen gebildet wie bei der Verwesung, aus der schliesslich die allereinfachsten anorganischen Verbindungen, Nitrate, Sulfate, Kohlensäure, hervorgehen.

Pasteur, welcher diese Vorgänge bekanntlich zum Gegenstande umfassender, grundlegender Untersuchungen gemacht hat, hat dadurch zuerst Aufklärung gegeben über die wichtige allgemeine Rolle, die den Bakterien in dem Haushalte der Natur zugewiesen ist. Das organische Leben produciert fortlaufend Massen von complicierten stickstoffhaltigen Verbindungen. Den Bakterien fällt die Aufgabe zu, diese complicierten Verbindungen in einfachere, in einfachste, anorganische, für die höhere Pflanzenwelt assimilierbare Verbindungen überzuführen; die Pflanzenwelt sorgt dann ihrerseits im Verein mit der Tierwelt wieder für den Aufbau des compliciert zusammengesetzten Eiweissmoleküls aus diesen einfachsten Verbindungen. So dienen die Bakterien als Vermittler organischen Sterbens und Lebens; durch ihre Mitwirkung wird es ermöglicht, dass die organische Welt im Gleichgewichte bleibt.

Von ganz besonderer Bedeutung sind die geschilderten Verhältnisse für die Landwirtschaft. Wenn das Feld gedüngt ist, so müssen

¹ Cathcart und Hahn. Arch. f. Hyg. Bd. 44. 1902. p. 321.

² Forster. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 434.

die komplizierten organischen Verbindungen, welche der Dünger enthält, zunächst durch einen durch Bakterien bedingten Verwesungsvorgang in die einfachsten, für die Pflanzen assimilierbaren Verbindungen übergeführt werden. Dies kann, wie erörtert, nur unter Sauerstoffzutritt geschehen; und es ist deshalb eine Auflockerung des Erdreiches resp. eine grobporige Bodenbeschaffenheit erforderlich, damit nicht nur an der Oberfläche des Bodens, sondern auch mehr in die Tiefe hinein der Sauerstoff Zutritt hat. Ein gewisser Wassergehalt des Bodens ist zum Zustandekommen der Verwesungsprozesse natürlich erforderlich; denn ohne Wasser können Bakterien nicht wachsen; ein zu grosser Wassergehalt aber würde die Bodenporen verschliessen und die Entstehung von Fäulnis im Boden bedingen.¹

Der wichtigste Teil des Verwesungsvorganges im Boden wird durch die sogenannte „Nitrifikation“² dargestellt. Man versteht darunter die Oxydierung des (organischen) Stickstoffs resp. Ammoniaks zu Salpetersäure. Schlösing und Müntz wiesen (1877) zuerst nach, dass die Nitrifikation im Boden von der Lebenstätigkeit organischer Wesen abhängig ist. Nach Winogradsky³ setzt sich der Nitrifikationsprozess aus zwei verschiedenen Perioden zusammen, nämlich 1) der Periode der Nitritbildung und 2) der der Nitratbildung. Jede Periode spielt sich ab unter dem Einfluss spezifischer, für die beiden Perioden verschiedener, organisierter Fermente (Bakterien). Die Entwicklung und Wirkung der Nitritbildner (ferments nitreux) ist auf Gegenwart von Ammoniak angewiesen; diese Organismen oxydieren das Ammoniak zu Nitrit. Die Nitratbildner (ferments nitriques) können in Gegenwart von Ammoniak nicht existieren; sie oxydieren Nitrite zu Nitraten.

Die künstliche Reinzüchtung der genannten, bei der Nitrifikation beteiligten Organismen („Nitrobakterien“) gelang zuerst Winogradsky⁴, und zwar auf einem festen Nährboden, welcher — mit Ausschluss jedweder organischen Substanz — aus einer Lösung von Wasserglas (Natriumsilikat) unter Zusatz verschiedener Salze hergestellt wird.

Nach Beijerinck⁵ können Bakterien, die Ammoniak zu Nitrit oxydieren („das Nitritferment der Ammonsalze“) mit Leichtigkeit

¹ cf. E. Wollny, Über die Beziehungen der Mikroorganismen zur Agrikultur. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. No. 15—16.

² Vergl. hierüber auch das Sammelreferat von Burri (Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 22 ff.).

³ Winogradsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 599.

⁴ Winogradsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. No. 2.

⁵ Beijerinck. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 258.

auch auf organischem Nährboden (auf Agarplatten) gezüchtet werden, vorausgesetzt, dass die löslichen organischen Körper aus dem Nährboden mittels destillierten Wassers entfernt und die notwendigen anorganischen Salze zugefügt sind. (Genaueres darüber siehe hinten in Teil C.) Auch für das „Nitratferment“ ist, und zwar durch Winogradsky¹, ein mit Hülfe von organischem Material (Agar-Agar) hergestellter Nährboden („Nitritagar“) angegeben worden. (Genaueres siehe ebenfalls hinten, Teil C.)

Handelt es sich bei der spezifischen Tätigkeit der genannten Nitrobakterien um Oxydationswirkungen, so haben auf der anderen Seite viele Bakterienarten die Fähigkeit, Nitrate zu reducieren und daraus Nitrite zu bilden. Dahin gehören von allgemein bekannten Arten z. B. der Choleravibrio, das Bacterium coli commune, der Typhusbacillus.² Eine einfache Methode, Arten, welche Salpeter unter Nitritbildung reducieren (die in der Natur ausserordentlich verbreitet sind), zu isolieren, hat Beijerinck³ angegeben. (Dieselbe beruht darauf, dass sich auf dem mit Nitrat und Stärke versetzten festen Nährboden die Kolonien der nitratreducierenden Bakterien mit einem nitrithaltigen Felde umgeben, in welchem das Nitrit dann — in Gegenwart von überschüssiger Säure — durch Jodkalium nachgewiesen wird. Wenn man nun nur einen Teil des Nährbodens zur Anstellung der genannten Nitritreaktion benutzt hat, so lassen sich durch Vergleich dieses Teiles mit dem unveränderten Teile der Kultur leicht die nitratreducierenden Kolonien auf dem letzteren ausfindig machen.)⁴

Haben wir vorstehend von Bakterien gesprochen, welche Nitrate zu Nitriten reducieren, so versteht man andererseits unter „Denitrifikation“ im engeren Sinne Vorgänge, welche sich im Boden abspielen und in Reduktion von Nitraten (und Nitriten) durch Bakterien unter Entbindung von freiem Stickstoff bestehen. Bakterienarten, welchen die genannte Fähigkeit zukommt, sind in der Natur (im Boden, in Mist, Stroh u. s. w.) sehr weit verbreitet. Die Zerstörung des Salpeters durch die denitrifizierenden Bakterien erfolgt im Allgemeinen nur, wenn den Bakterien als Energiequelle gewisse Kohlenstoffverbindungen zur Verfügung stehen. Nach H. Jensen⁵ sind Glykose,

¹ Winogradsky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 2. 1896. p. 425.

² cf. Dieudonné. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 11. 1895. p. 508.

³ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 58. Anm. 2.

⁴ Vergl. über nitratreducierende Bakterien auch die Arbeit von Burri und Stutzer (Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. No. 7—12).

⁵ H. Jensen. Centr. f. Bakt. II. Bd. 3. 1897. p. 698, 699 (Arbeit, bei Stutzer ausgeführt).

Stärke, Glycerin. Ameisensäure in dieser Beziehung nicht geeignet, dagegen z. B. Citronen-, Milch-, Buttersäure. Beijerinck¹ hat eine bestimmte denitrifizierende Art („*Thiobacillus denitrificans*“) beschrieben, welche freien Schwefel als Energiequelle zu verwerten vermag und ihren Kohlenstoffbedarf aus Kohlensäure deckt. Die denitrifizierenden Bakterien haben zwar ganz im Allgemeinen die Eigenschaft, unter aeroben Bedingungen sich zu entwickeln, aber die Reduktion des Nitrats (bezw. Nitrits) durch die Bakterien geschieht vornehmlich (nur?) unter Sauerstoffabschluss: die Bakterien spalten aus dem Nitrat pp. Sauerstoff ab und verwenden ihn zur Oxydation der organischen Verbindungen des Nährbodens (vergl. Weissenberg², H. Jensen³, van Iterson⁴). So kann in der Erde, in einer und derselben Bodenart, bei Luftzutritt Nitrifikation, bei Luftabschluss Denitrifikation eintreten (van Iterson⁵).

Die Prüfung einer bestimmten, vorliegenden Bakterienart auf Denitrifikationsvermögen erfolgt nach K. B. Lehmann und Neumann⁶ am besten mit Hülfe von Gärungskölbchen (siehe hinten, Abschnitt V, 2), die mit geeigneter Nährflüssigkeit (gewöhnliche Bouillon, der pro Liter 2,5 g Natriumnitrat [oder auch -nitrit] zugesetzt sind) gefüllt sind (vergl. auch H. Jensen⁷). Die eingesäten Bakterien entwickeln hier, falls sie denitrifizierende Eigenschaften besitzen, Stickstoff; das angesammelte Gas muss also auf seine chemische Natur entsprechend geprüft werden (Ausschluss von Kohlensäure durch Prüfung mit Kalilauge; Ausschluss von brennbaren Gasen).

Eine Aufzählung der bekannteren denitrifizierenden Arten haben H. Jensen⁸ sowie Höflich⁹ gegeben. Über die mannichfachen Arten der durch Bakterien veranlassten Nitrat- und Nitritreduktions-

¹ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1904. p. 597.

² Weissenberg. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897. p. 274 ff. (Arbeit aus dem K. B. Lehmannschen Laboratorium); Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 166.

³ H. Jensen. Ebenda. II. Bd. 4. 1898. p. 405 (Arbeit aus dem Stutzersehen Laboratorium).

⁴ van Iterson. Centr. f. Bakt. II. Bd. 12. 1904. p. 107 (Arbeit, bei Beijerinck ausgeführt).

⁵ van Iterson. l. c. p. 115.

⁶ K. B. Lehmann und Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie. Teil II. 3. Aufl. München. 1904. p. 78.

⁷ H. Jensen. Centr. f. Bakt. II. Bd. 4. 1898. p. 403.

⁸ H. Jensen. Centr. f. Bakt. II. Bd. 4. 1898. p. 405 ff., p. 449 ff.

⁹ Höflich. Ebenda. II. Bd. 8. 1902. p. 247 ff.; 276 ff.

processe siehe im Übrigen die ausführliche Experimentalarbeit von Maassen.¹

Über ein in der Natur weit verbreitetes „Sulfidferment“, eine Bakterienart, welche die Fähigkeit hat, Sulfate zu reducieren, hat Beijerinck² berichtet. (Diese Art, „*Spirillum desulfuricans*“,³ ist in Grabenschlamm stets zu finden; sie gedeiht am besten bei etwa 25° C., wächst nur unter absolutem Abschluss des Sauerstoffs [cf. oben p. 31].)

Unter den bei dem Wachstum von Bakterien gebildeten Stoffwechselprodukten nehmen einzelne, chemisch leicht nachweisbare Körper wegen des Umstandes, dass sie von manchen Arten gebildet werden, von anderen nicht, in Bezug auf die Differentialdiagnose der Bakterienarten eine wichtige Stellung ein. Hierher gehört z. B. das Indol, ein Produkt der Eiweisszersetzung. Kitasato⁴, ferner Lewandowsky⁵ haben eine Reihe der wichtigsten Bakterienarten auf ihre Fähigkeit, Indol (resp. Phenol) zu bilden, geprüft. Max Morris⁶ hat den Nachweis geführt, dass die Fähigkeit, Indol zu bilden, unter den Bakterien verbreiteter ist, als bis dahin angenommen wurde. Ferner wies Morris für eine bestimmte Art (*Bacterium coli commune*) nach, dass die Grösse der Indolbildung in der Bouillonkultur einerseits der Dauer der Kultivierung, andererseits dem Peptongehalt des Nährbodens proportional ist. (Zur Entscheidung der Frage, ob eine bestimmte Bakterienart überhaupt die Fähigkeit der Indolbildung besitzt oder nicht, empfiehlt Morris 10 tägige Kultivierung in 5% Pepton enthaltender Nährbouillon bei dem Temperaturoptimum. Nach dieser Zeit ist dann der Nährboden auf Indolgehalt zu untersuchen. Bei derartiger Prüfung fand Morris, dass eine grössere Reihe von Bakterienarten, die bisher als Nichtindolbildner galten, in der Tat Indol zu bilden vermögen.) Über den chemischen Nachweis des Indols vergl. hinten die Besprechung des Typhusbacillus, des *Bacterium coli commune*, des Cholera vibrio.

Durch Erdmann und H. Winternitz⁷ ist neuerdings auf ein

¹ Maassen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 18. 1901. p. 21 ff.

² Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. No. 1—3.

³ Später vom Autor als „*Microspira desulfuricans*“ bezeichnet (cf. van Delden. Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1903. p. 81 ff.; hier weiteres über sulfatreducierende Bakterien).

⁴ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 519.

⁵ Lewandowsky. Deutsche med. Wochenschr. 1890. p. 1186.

⁶ Max Morris. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897. p. 308 ff.

⁷ Erdmann und H. Winternitz. Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 982 ff.; vergl. auch H. Winternitz. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 16. 1892.

weiteres, für die differentielle Bakteriendiagnostik brauchbares Stoffwechselprodukt, welches bei tiefgreifender Eiweisszersetzung durch Bakterien (Fäulnis) entsteht, aufmerksam gemacht worden: auf das von Stadelmann¹ (1890) sogenannte „Proteinochromogen“, einen Körper, den man seit langem als namentlich bei der Trypsinverdauung des Eiweisses auftretend kennt. Dieser Körper gibt beim Versetzen mit Chlor oder Brom eine rotviolette Färbung („Proteinochrom“). Zur Prüfung auf Proteinochrombildung wird die betreffende Bakterienart nach Erdmann und H. Winternitz in 5 proc. Peptonbouillon (vgl. vorstehenden Absatz) kultiviert und die erhaltene Kulturflüssigkeit mit Chlorwasser versetzt. Die genannten Autoren haben eine Reihe wichtiger Bakterienarten auf die Fähigkeit, Proteinochrom zu bilden, geprüft.

Die chemische Reaktion des Nährbodens wird durch Bakterienwachstum fast stets geändert. Petruschky², welcher zuerst systematische Untersuchungen über diese Frage anstellte, hat danach die Bakterien in solche eingeteilt, welche Säure, und in solche, welche Alkali producieren. Der Autor stellte seine Untersuchungen an einer neutralen Lakmusmolke (mit Lakmus gefärbtes Milchserum) an.³ (Der Lakmuszusatz zu bakteriologischen Nährböden behufs Erkennung der Änderung der chemischen Reaktion des Nährbodens ist von H. Buchner⁴ zuerst angegeben.) Es kommt nun, wie sich später herausgestellt hat, bezüglich der unter dem Einflusse von Bakterienwachstum sich ausbildenden Reaktion die ursprüngliche Zusammensetzung des Nährbodens sehr in Betracht. Wie (bereits 1889) Behring⁵ und nach ihm Th. Smith⁶ hervorhoben, geben kleine Mengen von Traubenzucker im Nährboden häufig, auch bei sogenannten alkalibildenden Bakterienarten, zu einem primären Auftreten von freier Säure Veranlassung. Nach weiteren Untersuchungen von Th. Smith⁷ tritt Säureproduktion überhaupt nur bei Anwesenheit von gärungsfähigem Zucker oder anderen gärungsfähigen Kohlehydraten auf. Dem ist hinzuzufügen, dass ausser den Kohlehydraten auch Glycerin und andere mehrwertige Alkohole

¹ Stadelmann. Zeitschr. f. Biol. Bd. 26. 1890. p. 491 ff.

² J. Petruschky, Bakterio-chemische Untersuchungen. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. No. 23—24, Bd. 7. 1890. No. 1—2.

³ Die Lakmusmolke ist von der Chemischen Fabrik C. A. F. Kahlbaum in Berlin käuflich zu beziehen.

⁴ H. Buchner. Arch. f. Hyg. Bd. 3. 1885.

⁵ Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 178.

⁶ Th. Smith. Centr. f. Bakt. Bd. 8. 1890. No. 13.

⁷ Th. Smith. Ebenda. I. Bd. 18. 1895. p. 2.

durch viele Bakterien unter Säurebildung vergoren werden. So wurde z. B. die Säurebildung auf glycerinhaltigen Nährböden durch v. Sommaruga¹ zum Gegenstande einer systematischen Untersuchung gemacht.

Nach Th. Smith² bilden alle Bakterienarten, welche in Abwesenheit von freiem Sauerstoff zu gedeihen vermögen (d. h. die obligaten und die fakultativen Anaërobien; cf. oben p. 31) bei dem anaëroben Wachstum in Gegenwart von Traubenzucker Säure. Die obligaten Aërobien dagegen greifen nach Smith Zucker wahrscheinlich nicht an.

Unter den chemischen Körpern, welche (als Stoffwechselprodukte) bei dem Lebensprocesse der Bakterien entstehen, nehmen eine besondere Stellung ein die sogenannten Fäulnisalkaloide, komplizierte stickstoffhaltige Verbindungen basischer Natur, die zum Teil giftig, zum Teil ungiftig sind. Diese Körper werden (nach Selmi) als „Ptomaine“ (τὸ πτώμα = Leichnam) bezeichnet, da sie zunächst namentlich in gefaulten Leichenteilen gefunden wurden.³ Nencki war (1876) der Erste, welcher einen derartigen Körper (aus gefaultem Leim) in reinem, krystallinischem Zustande darstellte und seine chemische Zusammensetzung ermittelte. In der Folge hat sich um die Erforschung dieses Gebietes besonders L. Brieger⁴ verdient gemacht. Eine ganze Reihe von Körpern, welche hierher gehören, sind von Brieger sowohl aus künstlichen Kulturen bestimmter (meist pathogener) Bakterienarten wie auch aus Tierorganismen, welche mit bestimmten Bakterienarten infiziert waren, dargestellt worden. Für die giftigen Ptomaine hat Brieger den Namen „Toxine“ eingeführt. Eine Gruppe anderer giftiger Stoffwechselprodukte pathogener Bakterienarten, welche keine Alkaloide, sondern Eiweisskörper sind und als Toxalbumine bezeichnet werden, haben Brieger und C. Fraenkel⁵ entdeckt.

Unter den giftigen Stoffwechselprodukten der Bakterien sind ferner die „Bakterienhämolsine“ zu nennen, giftige Körper, welche die Fähigkeit haben, auf die roten Blutkörperchen von Tieren auflösend zu wirken; ein solcher Körper („Tetanolsin“) wurde zuerst von

¹ v. Sommaruga. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 305.

² Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 4 und 7.

³ „Leukomaine“ hat Gauthier Alkaloide genannt, die sich im Gewebe des lebenden Tieres durch Eiweisszersetzung bilden (τὸ λεύκωμα = das Weisse im Ei).

⁴ L. Brieger. Untersuchungen über Ptomaine. Berlin. Hirschwald. 1. u. 2. Teil 1885, 3. Teil 1886.

⁵ Brieger und C. Fraenkel. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 11—12.

Ehrlich¹ (1898) in den Kulturen des Tetanusbacillus entdeckt. Die Bakterienhämolsine sind z. T. widerstandsfähig gegen Erhitzung auf 56° C.; z. T. werden sie durch derartige Erhitzung vernichtet.² Eine weitere Art bakterieller giftiger Stoffwechselprodukte wird durch das (1894) von van de Velde³ in Kulturen eiterungerregender Staphylokokken aufgefundene, Leukocyten unter blasiger Degeneration vernichtende „Leukocidin“ repräsentiert.

Bei dem Wachstum der Bakterien werden aber nicht nur giftige Stoffwechselprodukte, sondern auch andere giftige Körper gebildet. Es sind dies solche Körper, welche sich nicht wie die Stoffwechselprodukte ausserhalb der Bakterienzellen in den Nährsubstraten gelöst befinden, sondern die im Innern der Bakterienzellen selbst vorhanden sind, ohne Zweifel einen wesentlichen Teil der Zelle ausmachen und gewöhnlich nur durch ganz besonders eingreifende chemische Manipulationen (durch die die Zelle jedesmal abgetötet wird) aus der Zelle extrahiert werden können. Hierhin gehören z. B. die Kochschen Tuberkuline,⁴ die von Buchner aus den Zellen gewisser Bakterienarten extrahierten eiterungerzeugenden Eiweisskörper,⁵ die von Macfadyen und Rowland⁶ unter Anwendung intensiver Kälte und Zerreißung der Bakterienzellen aus Typhusbacillen und anderen pathogenen Arten gewonnenen giftigen Körper, ferner giftige Substanzen, welche man nach dem Vorgange von E. Levy und Pfersdorff⁷ durch „Autolyse“ von Bakterienmaterial in gewissen Flüssigkeiten (Originalkulturflüssigkeit, Wasser, physiologische Kochsalzlösung etc.) erhalten kann, nachdem man es zuvor abgetötet hat. Unter den Körpern, welche man, wie eben gesagt, aus der Bakterienzelle mit Hilfe besonderer tiefgehender Eingriffe gewinnen kann, verbergen sich Substanzen der verschiedensten Art und von den verschiedensten Eigenschaften. Die an erster Stelle genannten Kochschen Tuberkuline sowie die von Buchner gewonnenen eiterungerzeugenden Körper sind bereits genauer erforscht; es handelt sich hier um eiweissartige Stoffe („Bakterienproteine“) von grosser Hitzebeständigkeit.

¹ Ehrlich. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 12.

² Vergl. H. Kayser. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 136.

³ van de Velde. „La Cellule“. 1894; citiert nach Baumgartens Bakt. Jahresber. 1894. p. 26.

⁴ Siehe hinten das Kapitel „Tuberkelbacillus“.

⁵ Siehe hinten unter „Eitermikrokokken“.

⁶ Macfadyen und Rowland. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 771; ebenda. Bd. 35. 1904. p. 415.

⁷ E. Levy und Pfersdorff. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 879ff.

Die von den pathogenen Bakterien gebildeten giftigen Körper spielen eine wesentliche Rolle bei jeder durch Bakterien veranlassten Infektionskrankheit. Wir werden dieses Gebiet weiterhin noch zu betrachten haben.

Hier sei auch die von Emmerich und Löw¹ (zuerst bei *Bac. pyocyaneus*) festgestellte Fähigkeit mancher (von den gezüchteten Bakterien getrennter) Kulturflüssigkeiten erwähnt, Bakterienzellen aufzulösen, „bakteriolytisch“ zu wirken. Die genannten Autoren beziehen diese Fähigkeit auf die Anwesenheit von Enzymen („Nukleasen“) in den Kulturflüssigkeiten und sprechen z. B. in dem citierten Falle von einer „Pyocyranase“, während von anderer Seite die Enzymnatur der wirksamen Körper bestritten wird.²

Zu den Lebensäusserungen der Bakterien gehört auch die Produktion von Farbstoffen (cf. oben p. 11), welche z. T. von ausserordentlicher Schönheit sind. Man nennt die Farbstoff producierenden Bakterienarten *chromogene* Arten (Pigmentbakterien). Andere Arten lassen den (durchsichtigen) Nährboden prachtvoll fluorescieren: wieder andere leuchten in ihren Kulturen im Dunkeln (*phosphorescieren*).

Zu den Lebensäusserungen der Bakterien gehört endlich die Eigentümlichkeit vieler Arten, im Tier- (oder Pflanzen-) Körper Krankheitsprocesse hervorzurufen. Wir werden die hierher gehörigen Verhältnisse zum Gegenstande einer besonderen eingehenden Betrachtung machen.

Ehe wir die allgemeine Betrachtung der Lebensäusserungen der Bakterien schliessen, müssen wir noch darauf hinweisen, dass in der Praxis fast bei einer jeden einzelnen Bakterienkultur während der fortgesetzten Beobachtung derselben im Laboratorium Änderungen in den *Lebenseigenschaften* beobachtet werden können. Bereits oben (p. 34, 36, 74) wiesen wir auf Anpassungsvorgänge hin, die bei den Bakterien gelegentlich beobachtet werden. Eine jede Art nun, die wir aus der Natur, in der sie bis dahin gelebt hat, aus der ihr gewohnten Sphäre, herausnehmen, um sie im Laboratorium in das Reagensglas auf den künstlichen Nährboden zu überpflanzen, eine jede solche Bakterienart gelangt damit in zunächst neue Verhältnisse. Es liegt auf der Hand, dass unter dem Einflusse der so veränderten Lebensbedingungen sich manche Eigenschaften modificieren müssen. Mit den

¹ Emmerich und Löw. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 9 ff.

² Vergl. Dietrich. Habilitationsschr. Tübingen 1901; Autorreferat auch Centr. f. Bakt. Bd. 30. 1901. p. 574; ferner ebenda. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 165 ff.

hierdurch bewirkten — manchmal erst im Laufe zahlreicherer Kulturgenerationen deutlicher hervortretenden — Änderungen hat man zu rechnen, wenn es z. B. gilt, neu aufgefundene Stämme mit älteren, bereits längere Zeit im Laboratorium fortgezüchteten Kulturstämmen zu vergleichen.

Was die Diagnosticierung eines bestimmten, aufgefundenen Bakterienstammes angeht, so haben wir bereits oben (p. 9, 22) betont, dass eine Identifizierung nach der Form der Zellen im Allgemeinen nicht möglich ist. Die Bestimmung der Species nach der Form, welche bei höher stehenden Organismen die allgemein gebräuchliche ist, versagt bei der Kleinheit der Bakterienzellen. Für die Bakteriendiagnose ist es vielmehr stets notwendig, neben der Feststellung der Form der Zellen und ihrer Verbände (sowie ihrer Beweglichkeit und des Verhaltens gegen verschiedene Färbungsbehandlungen) so viel wie möglich noch anderweite Kriterien heranzuziehen; vor allem ist das Verhalten auf den verschiedenen künstlichen Nährböden, die Art, wie die als Nährmaterial gebotenen Substanzen angegriffen und zersetzt werden, festzustellen, ferner das Verhalten der Kulturen bei verschiedenen Temperaturen u. s. w.; bei krankheitserregenden Bakterien kommt dazu noch das Verhalten dem Tierkörper gegenüber. Es sei an dieser Stelle auf ein System der Auswahl und Registrierung der für die Diagnosticierung hauptsächlich in Frage kommenden Punkte verwiesen, welches (1897) von einer Anzahl amerikanischer Bakteriologen aufgestellt wurde, und bei dem die Merkmale in tabellarischer Form verzeichnet werden.¹

¹ Procedures recommended for the study of bacteria. With special reference to greater uniformity in the description and differentiation of species. Concord. N. H. 1898. Es handelt sich um einen Bericht, verfasst von J. G. Adami, A. C. Abbott, T. M. Cheesman, G. W. Fuller, W. T. Sedgwick, Ch. Smart, Th. Smith und W. H. Welch. — Auch das Kartensystem von Gage und Phelps (Amer. public health assoc. Proceed. of the 30. annual meeting, New Orleans, 1902, Dec., p. 12 ff.) sei hier genannt.

IV.

Allgemeine Methodik der Bakterienbeobachtung.

1. Die Ausrüstung des mikroskopischen Arbeitstisches.

Wenn man sich mit Bakterienuntersuchungen beschäftigen will, so braucht man zunächst eine Reihe von Instrumenten, unter denen das Mikroskop das wesentlichste ist.

Das Mikroskop besteht aus einem optischen und einem mechanischen Teile. Von diesen ist der optische Teil der wichtigere, und man wird daher bei der Beschaffung eines Mikroskopes zunächst auf eine zweckentsprechende Beschaffenheit dieses Teiles zu sehen haben. Der optische Teil des Mikroskopes setzt sich aus einem Beobachtungsapparat, bestehend aus Objektiv und Okular, und aus einem Beleuchtungsapparat, bestehend aus Beleuchtungsspiegel und Kondensorsystem, zusammen. Die genannten optischen Stücke werden durch das Stativ in Verbindung mit einander gebracht. Ihre Stellung zu einander kann durch besondere mechanische Einrichtungen, welche sich an dem Stative vorfinden, je nach dem vorliegenden Bedürfnisse modifiziert werden. Es ist nun zwar richtig, dass auch mit einem mangelhaften Stative, falls nur der optische Teil des Mikroskopes gut ist, gearbeitet werden kann. Wer geschickt ist, kann sich für bestimmte Zwecke vorübergehend mit einem derartig mangelhaften Instrumente behelfen. Wer aber nicht nur vorübergehend mit dem Mikroskope arbeiten, wer Freude am mikroskopischen Arbeiten haben will, wer ein universell anwendbares Instrument braucht, der darf nicht bloss auf den optischen Teil des Mikroskopes Rücksicht nehmen, sondern er muss darauf sehen, dass auch das Stativ den modernen Anforderungen genüge. Beiden Bedingungen, nämlich den optischen sowohl wie den mechanischen, genügen nur die Mikroskope

leistungsfähigster Werkstätten, sogenannter „erster Firmen“. Man lasse sich nicht durch den niedrigeren Preis verleiten, ein Mikroskop zu kaufen, an welchem man hinterher beim Gebrauch einen Fehler nach dem anderen entdeckt.

Allen Mikroskop-Firmen voran schreitet die Firma Carl Zeiss in Jena. Diese Firma lässt sich die höchsten Preise bezahlen; sie liefert aber auch das Beste. Die sogenannten „Apochromat-Objektive“ von Zeiss sind das Vollendetste, was von Objektiven existiert. Ebenso wird die Firma hinsichtlich der übrigen optischen Teile der Mikroskope sowie hinsichtlich der Stative von keiner anderen Firma übertroffen.¹ Neben Zeiss sind ferner zu nennen Ernst Leitz² in Wetzlar (die äusserst preiswerten Instrumente dieser Firma, welche sich in der Form an die Zeiss'schen anlehnen, werden für die Zwecke bakteriologischer Untersuchung sehr viel verwendet), W. & H. Seibert in Wetzlar, Dr. E. Hartnack in Potsdam, C. Reichert in Wien und Andere.

Bei der Anschaffung eines Mikroskopes, welches zu Bakterienuntersuchungen bestimmt ist, sind nun eine Reihe von speciellen Punkten zu berücksichtigen. Von Objektiven braucht man mindestens zwei, nämlich ein schwaches (Zeiss AA, Leitz 3) und ein starkes (Zeiss Öl-Immersion 2 mm oder $\frac{1}{12}$ "', Leitz Öl-Immersion $\frac{1}{12}$ "'), von Okularen ebenfalls zwei (Zeiss 2, 4, Leitz 1, 4). Man hat so schwache Vergrösserungen von ca. 50—100 und starke von ca. 500—1000 zur Verfügung. Sehr angenehm ist daneben noch der Besitz eines mittleren Objectives (Zeiss DD, Leitz 7), welches ca. 200—450 fache Vergrösserung gibt. Der Tubus soll sowohl durch groben Trieb wie durch Mikrometerschraube verstellbar sein. Der Objektisch darf nicht zu klein sein, so dass man Kulturplatten bequem untersuchen kann. Das Kondensorsystem, welches zur Beleuchtung der Objekte dient, soll nach der von Abbe (cf. weiter unten) angegebenen Weise konstruiert und auf- und abwärts (am besten durch Trieb) verschieblich sein; der Beleuchtungsspiegel soll in seinem Durchmesser den des Abbeschen Beleuchtungskörpers etwas überschreiten. Sehr notwendig, kaum zu entbehren für Bakterienuntersuchungen, ist eine Vorrichtung zum schnellen und bequemen Wechseln der Objective (Revolver).

Das wesentlichste und bedeutendste Stück des gesamten Mikroskopes ist das „Öl-Immersions-System“, das Objektivsystem,

¹ In Berlin sind die Zeiss'schen Instrumente vorrätig bei „Carl Zeiss Geschäftsstelle Berlin“, N.W., Dorotheenstrasse 29.

² In Berlin befindet sich ein Zweiggeschäft von E. Leitz: N.W., Luisenstrasse 45.

welches wir stets benutzen, wenn es sich um eine möglichst stark vergrösserte Darstellung des Objektes handelt. Bei diesem System wird die Oberfläche des Deckglases des Präparates mit der Frontlinse des Objektivs stets verbunden durch ein Tröpfchen eines Öles (Cedernöl), welches dasselbe Brechungsvermögen für das Licht, denselben Brechungsexponenten (Brechungs-Index) besitzt wie das Glas. Es wird also zwischen Deckglas und Objektivfrontlinse durch das dazwischen gebrachte Cedernöl eine optisch homogene Verbindung hergestellt („Homogene Immersion“). Die von dem Objekte ausgehenden Strahlen gelangen ohne irgend welche Ablenkung in das Objektiv. Es gelangt also ein viel grösserer von dem Objekte ausgehender Strahlenkegel zur Wirkung, als es ohne die Zwischenlage des Cedernöles der Fall sein würde; d. h. das Leistungsvermögen eines solchen Objektivs (das „Abbildungs-“ oder „Auflösungsvermögen“ [Definition dieses Begriffes siehe weiter unten]) muss viel grösser sein als das Leistungsvermögen eines Systems von derselben Vergrösserung, bei welchem sich zwischen Deckglas und Objektiv eine Luftschicht befindet („Trockensystem“); das Leistungsvermögen muss auch grösser sein als das eines Systems, welches nur Wasser als Immersions-Flüssigkeit verwendet („Wasser-Immersions-System“). Die Immersions-Methode ist von Amici, die homogene Immersion von Stephenson erfunden. Die ersten derartigen Objektive wurden von Abbe¹ und Zeiss konstruiert.

Zum Verständnis der Wirkung der genannten verschiedenartigen Objektivsysteme sei hier noch das Folgende gesagt: Die in ein Objektivsystem tretende Strahlenmenge wird gemessen durch den Öffnungswinkel des Systems. Der Öffnungswinkel hat seinen Scheitel im Brennpunkte des Systems; seine Schenkel werden gebildet durch zwei einander gegenüber liegende Mantellinien des von dem Brennpunkte ausgehenden, in das System eintretenden Strahlenkegels. Der Öffnungswinkel kann naturgemäss niemals den Grenzwert von 180° erreichen. Die Brechungsverhältnisse, welche bei Benutzung eines Trockensystems an der Oberfläche des Deckglases statthaben, bringen es nun mit sich, dass einem von dem Deckglase ausgehenden, die Luft durchsetzenden Strahlenkegel von bestimmter (beispielsweise von 180°) Weite ein erheblich engerer ursprünglich von dem Objekte ausgehender, das Deckglas durchsetzender Strahlenkegel entspricht; der letztere würde, den Brechungsexponenten des Glases zu 1,52 gerechnet, in unserem Bei-

¹ Abbe, Über Stephenson's System der homogenen Immersion bei Mikroskop-Objektiven. (Sitz.-Ber. d. Jenaischen Gesellsch. f. Med. u. Naturwiss. 10. Januar 1879.)

spiele nur $82^{\circ} 17'$ Weite haben. Da nun bei der homogenen Immersion eine jede Ablenkung der Strahlen zwischen Objekt und Objektiv wegfällt, so nimmt ein Öl-Immersions-System mit einem Öffnungswinkel von $82^{\circ} 17'$ genau dieselbe Strahlenmenge auf wie ein ideales (übrigens praktisch unmögliches) Trockensystem mit einem Öffnungswinkel von 180° . Die blossе Angabe des Öffnungswinkels eines Systems ohne Angabe, ob es sich um ein Trockensystem, um Wasser- oder Öl-Immersion handelt, gibt also keinen Ausdruck für die Leistungsfähigkeit des Systems. Aus diesem Grunde hat Abbe¹ (1873) den Begriff der „numerischen Apertur“ geschaffen. Derselbe berücksichtigt zu gleicher Zeit den Öffnungswinkel und den Brechungsexponenten des zwischen Deckglas und Objektivfrontlinse befindlichen Mediums. Man erhält die numerische Apertur, wenn man den genannten Brechungsexponenten mit dem Sinus des halben Öffnungswinkels multipliziert. Der maximale Grenzwert der numerischen Aperturen beträgt, wie sich aus dem Gesagten leicht ableiten lässt, für Trockensysteme 1,0, für Wasser-Immersionen 1,33, für homogene Immersionen 1,52. — Mit der numerischen Apertur steht unter allen Umständen in geradem Verhältnisse das (bereits oben erwähnte) Abbildungs- oder Auflösungsvermögen eines Objektivsystems. Man versteht hierunter die Fähigkeit mikroskopischer Objektive, feine Strukturen, Details, innerhalb der Objekte zur Darstellung zu bringen. Das Abbildungsvermögen hat also seinen Sitz einzig und allein in der Öffnung des Objektivsystems.

Was die Leistungsfähigkeit des Mikroskopes im Allgemeinen angeht, so hat Abbe² (1873) theoretisch entwickelt, dass es eine gewisse Grenze gibt, über die hinaus Teile des Objekts einander nicht genähert sein dürfen, wenn sie noch getrennt wahrgenommen werden sollen; er findet, „dass, wie auch das Mikroskop in Bezug auf die förderliche Vergrösserung noch weiter vervollkommen werden möchte, die Unterscheidungsgrenze für centrale Beleuchtung doch niemals über den Betrag der ganzen, und für äusserste schiefe Beleuchtung niemals über den der halben Wellenlänge des blauen Lichts³ um ein Nennenswertes hinausgehen wird“. Zu denselben Ergebnissen ist

¹ Abbe. cf. Carl Zeiss. Katalog (Mikroskope etc.) 32. Ausgabe. 1902. p. 5.

² Abbe. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 9. 1873. p. 456. (Abgedruckt in: Gesammelte Abhandlungen von Ernst Abbe. Bd. 1. 1904. Jena. G. Fischer. p. 87).

³ Die Wellenlänge des dunkelblauen Lichts (Linie G) beträgt $0,43 \mu$.

unabhängig von Abbe und gleichzeitig auch Helmholtz¹ gelangt. — Ob die neue, 1903 von Siedentopf und Zsigmondy² inaugurierte Methode der Sichtbarmachung ultramikroskopischer, d. h. in ihren Dimensionen unterhalb der genannten Grenze liegender Teilchen für die bakteriologische Forschung von Bedeutung werden wird, steht noch dahin. Die Methode beruht auf der Sichtbarmachung der Teilchen durch seitliche Beleuchtung mit Hülfe hellsten Lichtes (Sonne, Bogenlicht); die Teilchen oder vielmehr ihre Anwesenheit wird erkennbar durch den von ihnen abgelenkten Strahlenkegel; über Form und Gestalt der Teilchen gibt die Methode keinen Aufschluss, wenigstens keinen direkten.

Ausser dem Mikroskope brauchen wir für die Bakterienbeobachtung resp. für die Darstellung von Bakterienpräparaten eine Reihe von Utensilien, deren notwendigste etwa folgende sind:

Objektträger. Dieselben sollen von weissem Glase, etwa 1,2 mm (jedenfalls nicht über 1,5 mm) dick sein. Das gangbarste Format ist das sogenannte englische (26:76 mm).

Objektträger mit hohlem Ausschliff (hohlgeschliffene Objektträger).

Deckgläser. Man benutzt am bequemsten quadratische Deckgläser von 18 mm Seitenlänge. Die Dicke soll etwa 0,15—0,17 mm betragen. Sind die Deckgläser mehrere Hundertstel Millimeter dicker, so gelingt es oft bei Schnitten nicht mehr, das Objekt mit starken Objektiven in allen seinen Teilen einzustellen; sind sie dünner, so zerbrechen sie zu leicht beim Reinigen etc. (Die Deckgläser werden von Staub etc. am besten so gereinigt, dass man sie [in grösseren Mengen] zunächst mit Alkohol übergiesst, den man dann von den einzelnen Gläsern mit dem Lappen wegwischt. Gewöhnlich bleiben auf den Deckgläsern auch bei dieser Behandlung mit Alkohol noch Spuren von Fett zurück; dieselben werden am besten durch Erhitzen der Gläser in der nicht leuchtenden Flamme des Bunsenschen Brenners entfernt. Das Fett lässt sich auch so entfernen, dass man die sauber geputzten Deckgläser [in grösseren Mengen] in den Trockenschrank [cf. oben p. 39] bringt und dort längere Zeit auf hohe Temperaturen erhitzt. — Alte, gebrauchte Deckgläser, die mit Kanadabalsam etc.

¹ H. Helmholtz. Ann. d. Physik u. Chemie. Jubelband. 1874. p. 557 ff.

² Siedentopf und Zsigmondy. Ann. d. Physik. 4. F. Bd. 10. 1903. Autorreferat in Naturwiss. Rundschau. 1903. No. 29. — Siehe auch Raehlmann. Münch. med. Woch. 1903. p. 2089 ff.; Berl. klin. Woch. 1904. p. 186 ff.; ferner Carl Zeiss, Jena, Beschreibung der Einrichtungen zur Sichtbarmachung ultramikroskopischer Teilchen. 1904.

beschmutzt sind, reinige ich auf die Weise, dass ich sie kurze Zeit in kochender Sodalösung halte, dann mit Wasser abspüle, durch Salzsäure von dem anhaftenden Calciumkarbonat befreie, wiederum in Wasser und schliesslich in Alkohol gebe, aus dem sie dann herausgenommen werden, um mit dem Lappen abgetrocknet zu werden. Auch bei neuen, bisher völlig ungebrauchten Deckgläsern empfiehlt sich diese gründliche Behandlung mit kochender Sodalösung etc. häufig.)

Flaschen, Glasschälchen, Glastrichter von verschiedener Grösse.

Weite Standgefässe von Glas mit eingeschliffenem Stöpsel zum Härten von Organstücken.

Kleine Glasflaschen mit weitem Hals und übergreifendem, lose aufsitzendem glockenförmigen Verschluss zur Aufnahme von Cedernöl und Kanadabalsam. Nach Abnahme des Verschlusses sieht ein kleiner, frei in der Flasche stehender Glasstab zur Flaschenöffnung heraus, mit Hülfe dessen die genannten Flüssigkeiten tropfenweise herausgenommen werden können.

Zwei Glasmensuren von 10 resp. 100 ccm Inhalt.

Uhrschälchen von c. 6 cm Durchmesser.

Mehrere, kleinere und grössere, nicht zu stark federnde Pincetten. (Mit stark federnden Pincetten ist das Arbeiten, speciell das Halten der Deckgläser etc., ein ausserordentlich unbequemes.)

Eine sich auf Druck öffnende (sogenannte Cornetsche) Deckglaspincette.

Skalpells, Scheren.

Feine Nähnadeln, Nadelhalter.

Ein kleiner Messingspatel, dessen Ebene man etwa $1\frac{1}{2}$ cm vom Ende entfernt stumpfwinklig umbiegt.

Platindrähte, nicht zu dünn, etwa 6—7 cm lang, an Glasstäben angeschmolzen oder in nadelhalterartigen Metallfassungen befestigt, z. T. mit ösenförmig gebogenem Ende.

Bunsenbrenner oder Spirituslampe.

Fliesspapier, Tuschpinsel, Leinwandlappen, Präparatenetiketts, Kartons resp. Kästchen zur Aufnahme von Präparaten u. s. w.

Sehr angenehm ist es ferner, ein gutes Mikrotom zur Hand zu haben. Hier sind besonders die Instrumente der Firmen Jung in Heidelberg, Schanze in Leipzig, Becker in Göttingen zu nennen. Die von Schanze (Weigertsches Mikrotom)¹ sind die kompen-

¹ C. Weigert. Virch. Arch. Bd. 84. 1881. p. 290.

diösesten und für unsere Zwecke gebräuchlichsten. Der wichtigste Teil des Mikrotoms ist das Messer, auf dessen Instandhaltung man die grösste Sorgfalt verwenden muss. Bei dem Mangel eines Mikrotoms kann man sich auch mit einem guten Rasiermesser, dessen Klinge auf der einen Seite plan geschliffen ist, behelfen.

Ausserdem brauchen wir eine Reihe von Chemikalien, deren wichtigste nachstehend aufgeführt sind:

Destilliertes Wasser.	Jod.
Alcohol absolutus.	Jodkalium.
Äther.	Glycerin.
Formalin.	Anilin (Anilinöl).
Chloroform.	Karbolsäure (Phenol).
Xylol.	Cedernöl.
Officinelle Salz-, Salpeter- und Schwefelsäure.	Nelkenöl.
Eisessig (Essigsäure).	Kanadabalsam.
Kali aceticum.	Gummi arabicum.
Kali- oder Natronlauge.	Celloidin.
Ammoniak.	Vaselin.
	Verschlusslack.

Farbstoffe: Karmin, Pikrinsäure, Eosin, Methyl- oder Gentianaviolett, Fuchsin, Methylenblau, Bismarckbraun (Vesuvium).

Die Chemikalien, namentlich die flüssigen, bewahren wir in Glasflaschen mit Glasstöpsel auf.

Der Arbeitstisch, an welchem wir mikroskopieren, entspricht in seiner Höhe einem gewöhnlichen Schreibtische. Der Arbeitsstuhl soll so hoch sein, dass wir, auf demselben sitzend, bequem in das vertikal aufgestellte Mikroskop hineinsehen können. Die modernen besseren Mikroskope sind zwar sämtlich mit Einrichtung zum „Umliegen“ versehen. Von dieser Einrichtung wird speciell für mikrophotographische Zwecke ein ausgedehnter Gebrauch gemacht. Hier stellt man den Tubus des Mikroskopes gewöhnlich horizontal. Eine geringe Schrägstellung des Mikroskoptubus ist sehr angenehm für die Beobachtung; sie kann aber in der Regel nur dann zur Anwendung gelangen, wenn es sich um die Durchmusterung fertiger, fester Präparate handelt. Während des eigentlichen mikroskopischen Arbeitens, wo es sich stets um mehr oder weniger flüssige resp. verschiebbliche Objekte handelt, wird man den Objektstisch stets in horizontaler, den Tubus also in vertikaler Stellung belassen müssen.

2. Beobachtung der Bakterien im lebenden Zustande.

Der hängende Tropfen. Wirkungsweise des Abbeschen Beleuchtungsapparates.

Wenn es sich darum handelt, irgend welche Bakterien zu untersuchen, so muss man sich zunächst, wenn es irgend ausführbar ist, ein Bild von dem Aussehen derselben im frischen, lebenden Zustande zu verschaffen suchen. Denn nur am lebenden Material kann man Aufschluss erhalten über die Frage, ob Eigenbewegung da ist oder nicht, nur im frischen Zustande kommen etwaige Unterschiede in dem Lichtbrechungsvermögen verschiedener Teile der Bakterienzelle zum Ausdruck, nur im frischen Zustande kann man über die Art der Zusammenlagerung der Bakterien in grösseren Verbänden (Zoogloen etc.) Genauestes erfahren. Ausgeschlossen ist freilich die Beobachtung lebender Bakterien *in situ* in Schnitten tierischer Organe. Wir werden weiterhin noch sehen, dass man zur Sichtbarmachung ungefärbter, *in situ* befindlicher Bakterien in Schnitten die letzteren so eingreifenden Manipulationen unterwerfen muss, dass von einem weiteren Fortbestande des Lebens der Bakterien dabei keine Rede sein kann. Will man die in tierischen Organen enthaltenen Bakterien lebend untersuchen, so muss man Teilchen der frischen Organe mit Wasser oder indifferenten Flüssigkeiten (0,75 proc. Kochsalzlösung, Bouillon) zerreiben, um dadurch die Bakterien, von den Körperzellen isoliert, in der Flüssigkeit suspendiert zu erhalten.

Die mikroskopische Beobachtung lebender Bakterien ist also auf bakterienhaltige Flüssigkeiten beschränkt, die entweder bereits fertig vorliegen, oder die man sich durch Verreibung bakterienhaltigen Materials in wässrigen Flüssigkeiten erst herstellt. Will man sich zunächst übungsweise mit diesen Dingen beschäftigen, so empfiehlt es sich, Scheiben gekochter Kartoffeln, welche in der weiter unten (Abschnitt V, 2) zu besprechenden Weise hergestellt sind, einige Stunden der Luft auszusetzen und dann in der feuchten Kammer einige Tage lang bei Zimmertemperatur stehen zu lassen. Es haben sich dann aus den einzelnen Keimen, welche aus der Luft auf die Kartoffel niedergefallen sind, Kolonien von Bakterien entwickelt, welche als an Höhe, Flächenausdehnung, Farbe mehr oder weniger verschiedene Häufchen erscheinen. Ein jedes Häufchen zeigt sich dann aus Individuen einer bestimmten Art resp. Form zusammengesetzt. Durch Verrühren kleinster Quantitäten solcher Bakterienkolonien in einem Tröpfchen Wasser lassen sich dann für die mikroskopische Beobachtung

geeignete Objekte herstellen. Weiter empfiehlt es sich, etwas Heu, Reis, Erbsen, Brot, Fleisch oder Ähnliches mit Wasser zu versetzen und die resp. Infuse mehrere Tage lang an einem warmen Orte stehen zu lassen. Es entwickelt sich dann in den Infusen ein mehr oder weniger reiches Bakterienleben, und jedes Tröpfchen solcher Flüssigkeiten bietet ein ausgezeichnetes Objekt für das Studium von Bakterien im lebenden Zustande.

Die Methode, deren man sich zur mikroskopischen Untersuchung lebender, in Flüssigkeiten suspendierter Bakterien fast ausschliesslich bedient, ist die des hängenden Tropfens. Um ein derartiges Präparat anzufertigen, nimmt man zunächst einen hohlgeschliffenen Objektträger, dessen Höhlung man mit gelbem Vaseline mittels eines Tuschpinsels umzieht, und den man dann vorläufig bei Seite legt. Nun wird ein reingeputztes (cf. p. 95, 96) Deckglas horizontal auf den Tisch gelegt und mittels der Platinöse ein kleines Tröpfchen der bakterienhaltigen Flüssigkeit auf die Mitte des Deckglases gebracht; hat man keine bakterienhaltige Flüssigkeit, sondern mehr konsistente Kulturen oder frische Tierorgane etc. vor sich, so bringt man, wie oben bereits besprochen, zunächst ein Tröpfchen reines Wasser, Kochsalzlösung oder Bouillon mit der Platinöse auf das Deckglas und verreibt dann (am besten mittels eines gerade endenden Platindrahtes) in dem Tröpfchen eine Spur der Bakterienmasse resp. des Organs, um eine Suspension der Bakterien in der Flüssigkeit zu erhalten. Hierbei sehe man darauf, dass man möglichst wenig, wirklich nur Spuren der Bakterienmasse etc. in der Flüssigkeit verteilt, weil es sonst sehr schwer, häufig unmöglich wird, die Individuen mikroskopisch isoliert zu Gesicht zu bekommen und sich von ihrer Form etc. ein Bild zu verschaffen. Wir sagten, dass man zur Herstellung der Suspension ein Tröpfchen reines Wasser benutzen könne. Zu diesem Zwecke empfiehlt sich destilliertes Wasser gewöhnlich nicht, und zwar aus verschiedenen Gründen: Erstens nämlich enthält das destillierte Wasser, wie es in den Laboratorien vorrätig gehalten wird, besonders wenn es bereits eine Reihe von Wochen bei Zimmertemperatur gestanden hat, gewöhnlich zahlreiche Bakterien. (Auch das reinste destillierte Wasser, welches wir herstellen können, enthält noch Nährstoffe genug, um manchen Bakterienarten eine ausgiebige Vermehrung zu gestatten.)¹ Zweitens hat man bei dem Übertragen von Bakterienmaterial aus dem Nährboden, auf welchem es sich bisher entwickelte, in destilliertes Wasser gelegentlich mit dem Auf-

¹ cf. Bolton. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 98, 99.

treten osmotischer Vorgänge zu rechnen, welche die Bakterienzellen schädigen.¹ Will man Wasser zur Aufschwemmung der Bakterien für die Herstellung des hängenden Tropfens anwenden, so nimmt man frisches Leitungs- oder Brunnenwasser.

Nachdem der bakterienhaltige Tropfen resp. die Suspension hergestellt ist, wird der hohlgeschliffene Objektträger, die Höhlung nach unten gekehrt, mittels des Vaselins so auf das (auf dem Tische liegende) Deckglas geklebt, dass das bakterienhaltige Tröpfchen genau in der Mitte des Ausschliffs liegt. Nun wird der Objektträger rasch (um ein Zerfliessen des Tröpfchens zu vermeiden) umgekehrt, und das Präparat ist dann zur Beobachtung fertig. Das Tröpfchen hängt, zur Beobachtung bereit, vor Verdunstung geschützt, frei am Deckglase.

Die Platindrähte werden vor und nach jedesmaligem Gebrauche ausgeglüht; bevor man sie nach dem Ausglühen anwendet, muss man sie wieder erkalten lassen. (Dieses Erkalten kann man stets dadurch beschleunigen, dass man den Draht mehrmals in der Luft hin- und herschlägt.)

Um den hängenden Tropfen mikroskopisch zu untersuchen, verfährt man am besten so, dass man zunächst mit schwachem Objektsystem den Rand des Tropfens aufsucht, um diesen Rand nachher der Beobachtung bei starker Vergrösserung zu unterwerfen. Sehr bequem und fast unentbehrlich hierfür ist die zum schnellen Wechseln der Objektive bestimmte, oben (p. 92) erwähnte Revolvervorrichtung, welche den besseren Mikroskopen heutzutage als integrierender Bestandteil stets beigegeben wird. Den Rand des Tropfens wählt man zur Untersuchung mit starken Vergrösserungen einestheils deshalb, weil der Tropfen am Rande am dünnsten ist, und sich Objekte, die eine möglichst dünne Schicht repräsentieren, zur Untersuchung mit stark vergrössernden Objektiven naturgemäss am besten eignen; andernteils bietet der Rand des Tropfens wegen seiner Dünne den einzelnen Bakterienindividuen keinen so weiten Spielraum zum Durcheinanderschwirren etc. wie die übrigen Teile des Tropfens; man wird also am Rande die Formen, um die es sich handelt, gewöhnlich zum Teil in Ruhe liegen sehen, während man, nach der Mitte des Tropfens zu weitergehend, das Bakterienleben allmählich immer mehr in dem natürlichen, durch die Kapillaritätsverhältnisse des Randes unbeeinflussten Lagerungs- und Bewegungszustande erblickt.

Dem Anfänger nicht geringe Schwierigkeiten verursacht nun das Einstellen des Präparates. Es handelt sich dabei um dreier-

¹ Vgl. oben p. 46, Anm. 2.

lei verschiedene Dinge: erstens soll die richtige Stelle des Objektes zur Einstellung gelangen; zweitens soll das Bild des Objektes dem Auge scharf erscheinen, d. h. das Objektiv des Mikroskopes soll den richtigen Abstand vom Objekte haben; drittens soll die Beleuchtung des Objektes die richtige, zweckentsprechende sein.

Die ersten beiden Punkte sind relativ leicht zu erledigen. Man muss den mittleren Abstand der verschiedenen Objektive vom Objekte ungefähr kennen; man stellt die Objektebene dann zunächst mit schwachem Objektiv unter Benutzung des groben Tubustriebes ein und rückt das Präparat dann mit der Hand so, dass die zu untersuchende Stelle, in unserem Falle also eine Stelle des Tropfenrandes, genau in die Mitte des Gesichtsfeldes kommt. Mit Vorteil wird man sich hierbei eines schwachen Okulars bedienen. Ist die richtige Stelle des Präparates centrisch eingestellt, so geht man mit dem Tubus unter Benutzung des groben Triebes etwas nach oben, wechselt dann unter Benutzung des Revolvers das schwache System gegen das Immersions-system um, bringt auf das Deckglas centrisch einen kleinen Tropfen Cedernöl und schraubt nun mit Hülfe des groben Triebes den Tubus so lange abwärts, bis die Frontlinse des Immersionssystems in das Öl eintaucht. Dieses Letztere beobachtet man von der Seite her; man muss dazu die Augen etwa in Höhe des Objektisches bringen. Ist die Ölverbindung zwischen Deckglas und Objektiv hergestellt, so schraubt man den Tubus wieder etwas in die Höhe, ohne jedoch die Ölverbindung zu zerreißen, und bringt nun das Auge wieder über das Okular. Man schraubt nun (am besten, indem man beide Hände an die Schraube des groben Triebes bringt), während man in das Mikroskop hineinsieht, den Tubus ganz langsam und vorsichtig nach abwärts, bis das Bild erscheint; in diesem Augenblick lässt man den groben Trieb los und bewirkt nun die feinere Einstellung mit Hülfe der Mikrometerschraube.

Von vornherein gewöhne man sich daran (wie hier quasi in Parenthese bemerkt sein mag), das Auge, welches beim mikroskopischen Sehen unbeteiligt ist, während des Mikroskopierens offen zu halten. Nur ganz zu Anfang wird man durch das von diesem Auge percipierte Bild etwas gestört; bei einiger Übung kommt Einem dieses Bild gar nicht mehr zum Bewusstsein. Es ist aber ein nicht hoch genug anzuschlagender Vorteil mit der Befolgung dieses Rates verbunden. Beim mikroskopischen Sehen soll nämlich, damit das Auge von unnützer Anstrengung möglichst frei, das Arbeiten ein möglichst bequemes sei, die Akkommodation völlig erschlaft sein; das Auge soll auf die Ferne eingestellt sein. Eine völlige Erschlaffung der Akkommodation ist aber nur dann zu erreichen, wenn die gesamte

Augenmuskulatur sich im Zustande der Ruhe befindet, wenn also auch der Schliessmuskel des anderen Auges ausser Tätigkeit ist.

Die oben genannten Manipulationen, welche die richtige Einstellung des Präparates und des Objectives zum Zwecke haben, setzen nun eine richtige, zweckmässige Beleuchtung voraus. Ohne dass man die Beleuchtung, wenigstens annähernd, zunächst reguliert hat, sind diese Manipulationen z. T. gar nicht ausführbar. Wir müssen uns deshalb mit der Beleuchtung etwas eingehender beschäftigen.

Was zunächst die Lichtquelle angeht, so benutzt man als solche bei Tage am besten eine helle Stelle des Himmels (weisse Wolken etc.). Direktes Sonnenlicht ist für die Zwecke der Beobachtung nie zu benutzen. Bei Abend benutzt man als Lichtquelle am besten eine gewöhnliche Petroleumlampe (Studierlampe) oder auch Gasglühlicht. Ein auf die obere Okularlinse gelegtes oder im Blendungsträger angebrachtes, je nach Bedürfnis heller oder dunkler blaues (Kobalt-) Glas dämpft die Strahlen der Flamme und erleichtert das Mikroskopieren bei Lampenlicht sehr.

Der Beleuchtungskörper des modernen Mikroskopes besteht, wie bereits früher (p. 91) erwähnt, aus einem Spiegel, welcher die Strahlen der Lichtquelle auffängt, und aus einem Linsensystem (Abbescher Beleuchtungsapparat), in welches hinein die Strahlen von dem Spiegel aus geworfen werden, um schliesslich auf einer relativ kleinen Stelle des Objectes konzentriert zu werden. Es ist nun, wie uns Rob. Koch¹ gelehrt hat, das erste Erfordernis zum Zustandekommen eines guten Bildes — dies gilt für jeden einzelnen Fall, wie auch die Verhältnisse im Übrigen liegen mögen —, dass die von der Lichtquelle ausgehenden Strahlen in der Objectebene vereinigt werden, d. h. dass ein möglichst scharfes Bild der Lichtquelle in der Objectebene entsteht. Wenn ich mit schwachem System das Object scharf eingestellt habe, so muss ich also den Beleuchtungskörper meines Mikroskopes so disponieren, dass ich ausser dem körperlich vorhandenen Objecte noch das (reelle) durch den Beleuchtungskörper in das Object projicierte Bild der Lichtquelle erblicke. Ist die Lichtquelle vom Mikroskope weiter entfernt, wird sie z. B. durch weisse Wolken dargestellt, so liegt der Vereinigungspunkt ihrer Strahlen näher an der oberen Linse des Abbeschen Apparates, als wenn die Lichtquelle näher am Mikroskope steht, z. B. durch die Flamme einer auf dem Tische stehenden Lampe repräsentiert wird. In dem ersteren Falle muss also der Abbesche Apparat höher, dem Präparate näher,

¹ R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1877. p. 410.

im zweiten muss er tiefer, von dem Präparate weiter entfernt stehen. Diese Überlegung erweist die Notwendigkeit, dass der Abbesche Apparat verschieblich sei. (Im Notfalle kann das Abbesche Beleuchtungssystem durch eine unter der Tischöffnung angebrachte halbkugelige Linse, deren plane Seite nach oben gekehrt ist, und die, in einer Hülse gefasst, auf- und abwärts verschiebbar ist, ersetzt werden.)

Es ist an dieser Stelle darauf aufmerksam zu machen, dass der Brennpunkt des Abbeschen Apparates für parallel eintretende (d. h. z. B. von einer Wolke herkommende) Strahlen sehr nahe (in etwa 2 mm Entfernung) an seiner oberen Linse liegt. Damit die Strahlen aber wirklich parallel in den Abbeschen Apparat eintreten, ist es notwendig, dass wir die Strahlen der Wolke mit einem Planspiegel auffangen und sie dann in den Abbeschen Apparat schicken. Das Mikroskop trägt nun in seiner Spiegelfassung gewöhnlich zwei Spiegel, nämlich einerseits einen Plan-, andererseits einen Hohlspiegel. Würden wir den letzteren in unserem Falle anwenden, so würden wir dem Abbeschen Apparate nicht parallele, sondern konvergierende Strahlen zuschicken, und der Brennpunkt derselben würde naturgemäss dann noch viel näher an der oberen Linse des Abbeschen Apparates liegen, d. h. so nahe, dass an ein Zusammenfallen dieses Brennpunktes mit der Objektebene — da doch unsere Objektträger eine gewisse Dicke haben müssen — nicht mehr zu denken wäre. Es ergibt sich aus dieser Betrachtung ohne Weiteres die Notwendigkeit, bei Benutzung des Abbeschen Beleuchtungsapparates stets den Planspiegel, nie den Konkavspiegel anzuwenden. (Nur beim Beobachten mit ganz schwachen Objektiven, wo der Planspiegel — besonders bei Verwendung von Lampenlicht — oft nicht das ganze Gesichtsfeld gleichmässig zu beleuchten erlaubt, ist es gestattet, den Hohlspiegel zu verwenden, „welcher ausschliesslich für diesen Zweck am Apparat angebracht ist.“)¹

Die Firma C. Zeiss fertigt übrigens verschiedene Kondensor-systeme an; dieselben unterscheiden sich in der Brennweite sowie in der numerischen Apertur (cf. oben p. 94) von einander. Die oben gemachte Angabe, dass der Brennpunkt des Abbeschen Apparates für parallel eintretende Strahlen sich in etwa 2 mm Entfernung von der oberen Linse befindet, bezieht sich auf den Kondensor mit der Apertur 1,20; ausserdem wird ein Kondensor von 1,40 num. Ap. und von etwas kürzerer Brennweite als der des vorhergehenden, endlich zwei

¹ Vergl. Carl Zeiss, Gebrauchsanweisung für den Abbeschen Beleuchtungsapparat.

(achromatische und centrierbare) Kondensoren von 1,0 bzw. 1,30 num. Ap. angefertigt. Die letzteren dienen hauptsächlich mikrophotographischen Zwecken, während die beiden erstgenannten hauptsächlich beim gewöhnlichen mikroskopischen Arbeiten benutzt werden. Für Arbeiten bei Lampenlicht ist im Allgemeinen der Kondensor von 1,20 num. Ap. dem von 1,40 num. Ap. vorzuziehen. — Seit einigen Jahren liefert die Firma C. Zeiss die Mikroskope auch mit „herausklappbarem Kondensor“; d. h. es ist eine Einrichtung getroffen, den Abbeschen Kondensor, welcher — streng genommen — nur für den Gebrauch mit stark vergrößernden Objektivsystemen konstruiert ist, bei Benutzung schwacher Systeme leicht entfernen (zur Seite herausklappen) zu können.

Kehren wir zu der Beleuchtung unseres Präparates zurück, so ist dieselbe nach den oben gegebenen Darlegungen, wenn wir zunächst mit schwachem Objektiv das Präparat betrachten, so einzurichten, dass wir den Planspiegel benutzen und den Abbeschen Apparat in eine solche Höhe bringen, dass wir mit dem Bilde des scharf eingestellten Objektes zugleich ein möglichst scharfes Bild der Lichtquelle erblicken.

Nun bleibt aber noch ein sehr wesentlicher Punkt bezüglich der Beleuchtung zu berücksichtigen, d. i. die richtige Disponierung der unterhalb des Abbeschen Kondensorsystems, zwischen diesem und dem Beleuchtungsspiegel, befindlichen Blendungsvorrichtung. Wenden wir den Abbeschen Apparat ohne jede Abblendung an („offener Kondensor“), so kommt die ganze Menge der in die untere Linse desselben eintretenden Lichtstrahlen zur Wirkung auf das Objekt. Die kleine Stelle des Objektes, in welcher sich diese Lichtstrahlen vereinigen, wird dann mit Licht überschüttet, welches von allen einzelnen Punkten der obersten Linsenfläche des Abbeschen Apparates herkommt. Da nun diese Linsenfläche eine ziemliche Ausdehnung hat und dem Vereinigungspunkte der von ihr ausgehenden Strahlen sehr nahe liegt, so besitzt der in das Objekt gelangende Strahlenkegel einen sehr stumpfwinkligen Scheitel. Die Randstrahlen dieses Kegels sind also den ihnen gegenüberliegenden Randstrahlen nahezu entgegengesetzt gerichtet und paralysieren dieselben in ihren Diffraktionswirkungen nahezu vollständig. Handelt es sich nun um die Darstellung solcher Objektteile, die sich nur durch Differenzen in dem Lichtbrechungsvermögen, nicht durch Differenzen in der Färbung von ihrer Umgebung unterscheiden, die also überhaupt nur durch Diffraktionerscheinungen, welche an ihren Grenzen zu Stande kommen, sichtbar werden können, so ist naturgemäss der volle, unabgeblendete Abbesche Kondensor nicht am Platze.

Derselbe verhindert das Zustandekommen der Diffraktionserscheinungen, d. h. er macht die ungefärbten Objekte mehr oder weniger unsichtbar. Wollten wir uns dagegen solche Objektteile vor Augen führen, die sich durch die Färbung von ihrer Umgebung unterscheiden, so würden diese gefärbten Dinge, die für ihre Sichtbarkeit irgend welcher Diffraktionserscheinungen nicht bedürfen, bei der geschilderten Beleuchtung in Folge der gleichzeitigen Auslöschung der Kontouren der ungefärbten Objektteile ganz besonders deutlich, isoliert, zur Erscheinung gelangen.

Der Erste, welcher diese Verhältnisse erkannt, scharf definiert und den Zwecken der praktischen Mikroskopie dienstbar gemacht hat, war Rob. Koch.¹ Die Beleuchtung mit vollem Abbeschen Kondensor vernichtet das „Strukturbild“, isoliert das „Farbenbild“. Diese Beleuchtung wird also überall da am Platze sein, wo es sich um Darstellung gefärbter Teile des Objektes gegenüber ungefärbten handelt, z. B. bei der mikroskopischen Darstellung von gefärbten Bakterien, die in Schnitten tierischer Organe enthalten sind. Hier werden wir den vollen Abbeschen Kondensor, zumal wenn es sich um relativ (d. h. gegenüber den Gewebszellen) sehr kleine Bakterien handelt, nicht entbehren können; denn allein diese Beleuchtung löscht die Kontouren der ungefärbten Gewebsteile (die, wenn sie sichtbar sind, kleine gefärbte Bakterien sehr gut verdecken können) aus und lässt die gefärbten Teile dafür desto deutlicher hervortreten.

Wollen wir aber ungefärbte Objekte oder Objektteile zur Anschauung bringen, so dürfen wir den vollen Abbeschen Kondensor nicht anwenden. Wir bringen dann ein Diaphragma mit ziemlich enger centraler Öffnung (gewöhnlich einfach „enge Blende“ genannt) unter den Abbeschen Beleuchtungsapparat. Es werden so die Randstrahlen abgeblendet, und es kommt dann auf das Objekt nur eine relativ kleine Menge centraler Lichtstrahlen, ein sehr spitzwinkliger Strahlenkegel, zur Wirkung; dieser unterscheidet sich in seiner Wirkung nicht wesentlich von einem Bündel paralleler Lichtstrahlen und lässt die Kontouren ungefärbter Objektteile deutlich zur Anschauung kommen.

. Kehren wir nun zu unserem hängenden Tropfen zurück, so haben wir hier eine Flüssigkeit (Wasser etc.) vor uns, in welcher Bakterien suspendiert sind. Die Flüssigkeit sowohl wie die Bakterien sind ungefärbt. Die Darstellung der letzteren erfordert es also, die

¹ R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig. 1878. p. 32 ff.

Beleuchtungsverhältnisse so einzurichten, wie sie zur Sichtbarmachung des „Strukturbildes“ notwendig sind, d. h. wir dürfen bei der Beobachtung des hängenden Tropfens nicht den vollen Abbeschen Kondensor anwenden, sondern müssen denselben durch eine enge Blende abblenden.

Die „enge Blende“ hat nun für verschieden starke Objektive verschiedene Weite. Da nämlich der maximale Beleuchtungskegel, den ein schwaches Objektiv aufzunehmen vermag, ein engerer ist als der, den ein stärkeres System aufzunehmen vermag, so ist der Abbesche Kondensor für ein schwaches System bereits als „offen“, als unabgeblendet zu betrachten bei Anwendung einer Blendenweite, die, bei einem stärkeren System in Anwendung gebracht, hier nicht dem vollen Beleuchtungskegel, sondern nur einem centralen Teile desselben den Durchtritt gestattet. Ob bei einer bestimmten mikroskopischen Beobachtung der für das gerade benutzte Objektivsystem „volle“ Beleuchtungskegel in Wirkung ist (ob die „Apertur des Systems [cf. p. 94] voll ausgenutzt“ ist), prüft man am besten so, dass man das Okular aus dem Tubus entfernt und dann in den Tubus central hineinsieht. Erscheint die obere Linse des Objektivsystems in ihrer ganzen Ausdehnung von Licht erfüllt, so ist der volle Beleuchtungskegel in Wirkung. Ist der Beleuchtungskegel mehr oder weniger reducirt, so findet man nur eine kleinere oder grössere centrale Partie der oberen Objektivlinse von Licht erfüllt. — Die „enge“ Blende hat bei schwachem Trockensystem (Zeiss A, Leitz 3) zweckmässig etwa Stecknadelkopfgrösse, bei Ölimmersionssystemen zweckmässig etwa Erbsengrösse.

Nach den gegebenen Auseinandersetzungen würde sich das Verfahren der mikroskopischen Einstellung des hängenden Tropfens nun folgendermassen gestalten:

- 1) Abblendung des Kondensors mit enger, etwa strecknadelkopfgrosser, Blende.
- 2) Scharfe, centrale Einstellung des Tropfenrandes mit schwachem System und Planspiegel.
- 3) Regulierung der Stellung des Abbeschen Apparates (Einstellung des Bildes der Lichtquelle in die Objektebene).
- 4) Centrierung des Bildes der Lichtquelle durch Regulierung der Spiegelstellung.
- 5) Hochschrauben des Tubus und Auswechseln des schwachen Systems gegen das Immersionssystem.
- 6) Erweiterung der Blende bis zu etwa Erbsengrösse.
- 7) Bringen eines Tropfens Cedernöl auf das Deckglas.

8) Vorsichtiges Niederschrauben des Tubus mit Hilfe des groben Triebes bis zum Eintauchen des Systems in das Öl. Zurückschrauben des Tubus, ohne die Ölverbindung zu zerreißen.

9) Vorsichtiges, langsames Niederschrauben des Tubus mit Hilfe des groben Triebes bis zum Erscheinen des Bildes im Mikroskope.

10) Loslassen des groben Triebes und letzte Regulierung der Einstellung durch die Mikrometerschraube.

11) Sollte das Gesichtsfeld sich nicht an allen Stellen gleichmässig beleuchtet zeigen, so kann man diesen Fehler durch minimale Verstellung des Spiegels ohne Weiteres beseitigen.

Es möge hier ein für alle Mal darauf hingewiesen werden, dass man sich bei der mikroskopischen Betrachtung eines jeden Objektes — besonders wenn starke Objektive zur Verwendung kommen — zunächst stets eines möglichst schwachen Okulars bedient. Das schwache Okular hat dem starken gegenüber eine grosse Menge Vorteile: Das Bild ist lichtstärker und schärfer; die Schärfe wird weniger von geringen Verschiebungen der Mikrometerschraube beeinflusst; das Gesichtsfeld umfasst einen grösseren Teil des Objekts; Alles in Allem: das Arbeiten mit schwachem Okular ist leichter, angenehmer und bequemer als mit starkem. Speziell auch das Durchmustern eines Präparates ist bei Anwendung eines schwachen Okulars erheblich leichter. Es ist also eine feststehende Regel, dass man zunächst immer das schwache Okular benutzt. Stösst man dann auf eine Stelle, die man bei stärkerer Vergrösserung betrachten möchte, so wechselt man die Okulare aus, greift aber sofort wieder auf das schwache Okular zurück, wenn man weitere Teile des Präparates betrachten will.

Will man nach der Beobachtung des hängenden Tropfens das am Deckglas hängende Bakterienmaterial vernichten, so geht man zu diesem Zweck am besten in folgender Weise vor: Man dreht das auf dem hohlgeschliffenen Objektträger mit Vaseline angeklebte Deckglas unter Zuhilfenahme zweier Finger so weit um seinen Mittelpunkt, bis eine Ecke des Deckglases über die Objektträgerkante herüberragt. Der hängende Tropfen selbst muss hierbei dauernd in der Mitte des Objektträgerausschliffs bleiben und darf den Objektträger selbst nicht berühren. Dann erfasst man das Deckglas an der hervorragenden Ecke und hebt es langsam vom Objektträger ab. Das Deckglas mit dem Bakterienmaterial wird in ein Gefäss mit Desinfektionsflüssigkeit versenkt, der vaselinierte Objektträger kann ohne Weiteres für einen neuen Versuch verwendet werden.

3. Das gefärbte Deckglas-Trockenpräparat. Die Anilinfarben. Das Princip der maximalen Beleuchtung. Geisselfärbung.

Haben wir uns durch die Untersuchung des hängenden Tropfens über das Aussehen eines Bakteriengemisches im lebenden Zustande informiert, haben wir uns, wenn es sich um eine bestimmte Bakterienart handelt, durch die genannte Methode von eventuell bestehender Eigenbewegung etc. überzeugt, so gehen wir daran, uns ein Dauerpräparat für unsere Sammlung anzufertigen. Ein solches Dauerpräparat hat aber nicht nur den Zweck, eine dauernde Erinnerung an resp. einen dauernden Beleg für einen bestimmten Befund zu bilden oder als ein unveränderliches Demonstrationsobjekt zu dienen. Seine Anfertigung ist auch für manche anderen Zwecke notwendig. Wenn wir z. B. Bakterien photographisch abbilden wollen, so müssen wir sie (in der Regel) aus dem beweglichen Zustande, in welchem sie zunächst vorhanden sind, in einen fixierten Zustand überführen, sie dauernd festlegen. Wenn wir feststellen wollen, ob ein Sputum Tuberkelbacillen enthält oder nicht, so bedürfen wir hierzu eines Verfahrens, in welchem die dauernde Fixierung des Untersuchungsobjectes einen wesentlichen Punkt bildet.

Die Methode, welche wir anwenden, um bakterienhaltige resp. auf Bakterien zu untersuchende Flüssigkeiten in die Form des Dauerpräparates zu bringen, stammt von R. Koch.¹ Koch fand, dass Bakterien, die in dünner Schicht am Deckglase angetrocknet werden, in ihren Formen sehr gut erhalten bleiben und sich dann, am Deckglase fixiert, färben und ausgezeichnet konservieren lassen.

Zur Herstellung eines solchen „Trockenpräparates“ taucht man den eben ausgeglühten und wieder erkalteten Platindraht mit der Spitze in die bakterienhaltige resp. zu untersuchende Flüssigkeit (Blut, Eiter, Sputum, Gewebssaft, bakterienhaltiges Pflanzeninfus, Faulflüssigkeit etc.) ein und streicht das am Drahte hängen gebliebene Material in möglichst dünner Schicht auf einem rein geputzten (cf. oben p. 95) Deckglase aus. Es empfiehlt sich hierbei, nicht nur die wirkliche Spitze des Drahtes zum Ausstreichen zu benutzen, sondern das Ende des Drahtes in Länge von etwa 1 cm flach auf das Deckglas aufzulegen und dieses letzte Stück des Drahtes in seiner ganzen Ausdehnung zum (quer gerichteten) Ausstreichen der Flüssigkeit zu ver-

¹ R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1877. p. 401 ff.; Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 5.

wenden. Haben wir konsistenteres Material zu untersuchen, z. B. Kolo-nien von der Kartoffel etc., so müssen wir dieses Material, ähnlich wie dies auch bei der Herstellung des hängenden Tropfens geschah, zu-nächst in flüssige Form bringen. Wir bringen zu dem Zwecke zunächst (mit Hilfe des Platindrahtes) ein kleinstes Tröpfchen reines Wasser auf das Deckglas und verreiben nachher in diesem Wasser und mit dem-selben ein kleinstes Partikelchen des zu untersuchenden Materials, in-dem wir für möglichste Flächenausbreitung desselben in möglichst dünner Schicht Sorge tragen. (Wenn wir wässriges Material vor uns haben, so gelingt eine gleichmässige Ausbreitung nur dann, wenn das Deckglas vollkommen rein, namentlich vollkommen fettfrei, ist. Über die Methoden, das Deckglas fettfrei zu machen, siehe oben p. 95.)

Manche Praktiker pflegen das Material behufs späterer Färbung und Untersuchung nicht auf dem Deckglase, sondern auf dem Ob-jektträger auszustreichen. Diese Praxis hat sich vielfach, einesteils um Deckgläser zu sparen, andernteils um die Arbeit abzu-kürzen, eingebürgert. Die richtige „Fixierung“ (siehe weiter unten) des so disponierten Materials ist etwas schwieriger als die Fixierung des auf dem Deckglase ausgestrichenen Materials. (Nach der Färbung, Ab-spülung und Trocknung [siehe weiter unten] solcher Objektträger-präparate wird das Immersionsöl — ohne Zwischenlage eines Deck-glases — direkt auf die gefärbte Schicht gebracht.) Die Methode ist zuerst von A. Neisser¹ angegeben.

Ist das Material auf dem Deckglase verteilt, so kommt der zweite Akt des Verfahrens: das Trocknen des verteilten Materials. Das-selbe soll bei gewöhnlicher Temperatur an der Luft geschehen, nicht unter Erhitzung in der Flamme. Eine ganz leichte Erwärmung zum Beschleunigen des Trocknens ist gestattet; man darf das Präparat z. B. in der erwärmten Luft, welche sich etwa 60 cm über der Flamme des Bunsenbrenners befindet, trocknen. Gewöhnlich sind nur Bruchteile einer Minute dazu erforderlich, das Präparat „lufttrocken“ werden zu lassen.

Ist das Präparat lufttrocken geworden, so kommt Punkt 3 an die Reihe: das Fixieren der Schicht. Wir wollen nämlich die Bakterien-schicht hinterher färben; zum Zwecke der Färbung muss aber die Schicht mit wässrigen Farbstofflösungen und dann mit Wasser bespült werden; und dabei werden, wenn man nicht besonders für eine Fixierung der Schicht gesorgt hat, sehr häufig — es braucht dies nicht immer zu geschehen, geschieht aber oft — Teile dieser Schicht

¹ A. Neisser. Zeitschr. f. Hyg. Bd.. 4. 1888. p. 174.

heruntergespült. Um das zu vermeiden, wird die Schicht durch Erhitzung fixiert, d. h. es werden die schleimigen Hüllen der Bakterien, vermöge deren dieselben am Glase festgeklebt sind, in Wasser weniger quellbar gemacht, so dass die Bakterien nun fester am Glase haften. Koch führte diese Methode ein nach dem Vorgange von Ehrlich,¹ welcher die Erhitzung speciell für Blutpräparate als ein zweckmässiges Fixierungsmittel gefunden hatte. Man kann zum Zwecke der Fixierung die Deckgläser 2—10 Minuten in einen auf 120—130° C. erwärmten Trockenschrank bringen. Es genügt jedoch für die allermeisten Fälle eine viel einfachere Methode: Das mit der Pincette (zweckmässig benutzt man die bereits oben, p. 96, erwähnte sogenannte Cornetsche Pincette) gefasste, horizontal gehaltene Deckglas wird, mit der Schicht nach oben gekehrt, dreimal hinter einander durch die nicht leuchtende Flamme des Bunsenschen Gasbrenners oder durch eine kräftige Spiritusflamme gezogen. Man beschreibt dabei mit der Hand unter stetiger Bewegung dreimal einen vertikal gestellten Kreis, der einen Fuss im Durchmesser hat, und den die Hand jedesmal in einer Sekunde zurücklegt. Diese genaue Angabe der Geschwindigkeit der Bewegung stammt von John², welcher dieselbe in seinen Erinnerungen an die ersten „Cholerafälle“ im Kochschen Institute aufgezeichnet hat.

Man könnte versucht sein, eine derartig genaue Vorschrift für die Schnelligkeit, mit der man das Deckglas durch die Flamme zu ziehen hat, für überflüssig zu halten. Dieselbe ist jedoch nichts weniger als überflüssig. Erhitzt man das Präparat bei dem „Fixieren“ zu stark, so büssen die Bakterien an ihrer Fähigkeit, Farbstoffe aufzunehmen, ein, und zwar um so mehr, je weiter die Erhitzung gegangen ist. Vor Allem hat man sich vor einem, wenn auch noch so kurzen, Verweilen des Präparates in der Flamme zu hüten. Die Bewegung soll stetig sein; nur ganz vorübergehend soll die höhere Temperatur einwirken. Steht man einen Moment in der Flamme still, so ist die weitere Brauchbarkeit des Präparates verschertzt. Auf der anderen Seite soll aber das Präparat wirklich „fixiert“ werden; und dazu gehört ein bestimmter Grad der Erhitzung. Man hat also bei dieser Manipulation eine gewisse (für verschiedene Untersuchungsobjekte übrigens etwas verschiedene) Mittelstrasse einzuhalten, die durch die obige Angabe im Allgemeinen ziemlich genau bestimmt wird.

¹ Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1. 1880. p. 556.

² John, Über die Kochschen Reinkulturen und die Cholera bacillen. Leipzig. 1885. p. 19.

Ist das Trockenpräparat fixiert, so ist es zur Färbung fertig. Die Färbung wird auf die Weise ausgeführt, dass man eine geeignete Farblösung auf die angetrocknete Schicht bringt und den Überschuss der Farblösung nach kürzerer oder längerer Zeit mit geeigneten Flüssigkeiten (meist Wasser) herunterspült. (Die Färbung des Präparates braucht übrigens nicht sofort nach der Antrocknung und Fixierung des Materials zu geschehen; man kann das fixierte Präparat, vor Feuchtigkeit geschützt, vor der Färbung beliebig lange aufbewahren.)

Vor der Färbung kann man das Trockenpräparat durch kürzeres oder längeres Eintauchen in eine Sublimatlösung desinficieren; man wird dies z. B. dann tun, wenn Einem daran liegt, pathogenes Material möglichst bald unschädlich zu machen. Die Länge der Einwirkung der Sublimatlösung, welche dazu notwendig ist, variiert je nach der Beschaffenheit des zu desinficierenden Materiales. Die Färbbarkeit der Bakterienzellen wird nach meinen Erfahrungen auch durch stundenlange Einwirkung der gebräuchlichen Salzsäuresublimatlösung (1 Sublimat, 5 Salzsäure, 1000 Wasser) nicht verändert.

Von der geschilderten Methode der Herstellung des gefärbten Trockenpräparates (zunächst Fixierung des Bakterienmaterials auf der Glasfläche, dann Färbung) grundsätzlich abweichend ist ein von mehreren Seiten, zuerst wohl von Kischensky¹ empfohlenes Verfahren,² bei welchem das Bakterienmaterial (durch Einbringen in einen Tropfen der Farblösung bzw. Verreiben in demselben) zunächst gefärbt, dann erst auf der Glasfläche ausgestrichen und dort fixiert wird.

Es möge hier bemerkt werden, dass, obgleich manchen Anilinfarben eine hohe bakterienschädigende Wirkung (cf. oben p. 63) zukommt, doch nicht etwa jede Bakterienzelle durch die Aufnahme von Farbstoff ohne Weiteres abgetötet wird. Die Tatsache, dass lebende Bakterien Farbstoff aufnehmen und nach der Farbstoffaufnahme weiter leben und sich vermehren können, wurde zuerst durch Cornil und Babes³ festgestellt. Weiterhin haben auch Birch-Hirschfeld⁴, Baumgarten⁵, Buchner⁶, Zettnow⁷ derartige Beobachtungen bekannt gegeben. Immerhin ist die Fähigkeit

¹ Kischensky. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 876.

² Siehe auch A. Klein. Ebenda. I. Bd. 25. 1899. p. 377.

³ Cornil et Babes, Les bactéries. 2^{me} éd. Paris 1886. p. 72. — cit. nach Birch-Hirschfeld. Arch. f. Hyg. Bd. 7. 1887. p. 342.

⁴ Birch-Hirschfeld. l. c. p. 341 ff.

⁵ Baumgarten. B.s Jahresbericht. 1887. p. 395. Anm. 569.

⁶ Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 733.

⁷ Zettnow. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 72, 73.

der lebenden Bakterienzelle, Farbstoffe aufzunehmen, eine erheblich geringere als diejenige der abgetöteten Bakterienzelle. Nach den citirten Buchnerschen Untersuchungen können wir uns „eine volle Sättigung aller Teile des Bakterienplasma mit Farbstoffen nicht anders als mit dem Tode der Zelle zusammenfallend vorstellen“. (Die Versuche, lebende Bakterienzellen zu färben, werden übrigens in einfacher Weise so angestellt, dass man der Flüssigkeit, in der die Bakterien suspensiert sind [event. also der flüssigen Bakterienkultur] etwas dünne Farbstofflösung zusetzt.)

Betrachten wir nun die weiteren Punkte, welche bei der Färbung des Trockenpräparates in Frage kommen. Als Farbstoffe verwendet man zu diesem Zwecke, wie zur Bakterienfärbung überhaupt, fast ausschliesslich gewisse Anilinfarben. Es ist zwar richtig, dass sich Bakterien auch mit anderen Farbstoffen, z. B. Hämatoxylin, Karmin, tingieren lassen; jedoch ist die Intensität solcher Färbungen mit den durch Anilinfarben hervorgebrachten nicht zu vergleichen. Der Erste, welcher Anilinfarben zum Färben von Bakterien verwendete, war Carl Weigert¹.

Es ist hier der Ort, einige Bemerkungen über das Wesen der Anilinfarben im Allgemeinen und über ihre Verwendbarkeit in der mikroskopischen Technik zu machen. Die Anilinfarben leiten sich in letzter Linie ab von den beiden Körpern Anilin und Toluidin, welche ihrerseits aus den beiden (in dem Steinkohlenteer enthaltenen) Kohlenwasserstoffen Benzol resp. Toluol durch Eintritt einer NH_2 -Gruppe (Amidogruppe) an Stelle eines Wasserstoffatoms in den Benzolkern entstanden sind. Aus dem Anilin oder dem Toluidin oder aus beiden zusammen lassen sich nun solche Körper herleiten, welche basische, und solche, die saure Eigenschaften haben. Und man kann die Anilinfarben als Salze auffassen, welche entweder dadurch entstehen, dass sich ein solcher basischer Körper mit irgend einer Säure verbindet, oder dadurch, dass einer der sauren Abkömmlinge mit irgend einem anderweitigen basischen Körper eine Verbindung eingeht. In dem ersteren Falle ist das färbende Princip des entstehenden Salzes offenbar basischer Natur, während in dem letzteren Falle der saure Bestandteil des Salzes den färbenden Anteil darstellt. Ehrlich² unterscheidet so „basische“ Anilinfarbstoffe und „saure“ Anilinfarbstoffe.

¹ C. Weigert, Über eine Mykose bei einem neugeborenen Kinde. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur. Breslau. 10. Dec. 1875. (Jahresbericht, p. 229); Virch. Arch. Bd. 67. 1876. p. 512.

² Ehrlich. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 1. 1880. p. 556.

Es hat sich nun gezeigt, dass in der Wirkungsweise dieser beiden Gruppen sehr erhebliche Unterschiede bestehen. Bringt man beispielsweise von zwei gleichen Schnitten tierischen Gewebes den einen in eine Farbflüssigkeit, welche mit einem basischen Anilinfarbstoffe hergestellt ist, den anderen in die Lösung eines sauren Anilinfarbstoffes, so findet man in der Färbung der nach weiterer zweckmässiger Behandlung resultierenden Präparate die erheblichsten Differenzen. Der saure Farbstoff hat das Gewebe diffus, in allen seinen Teilen gleichmässig gefärbt: der basische Farbstoff hat vor Allem die Kerne des Gewebes gefärbt, die anderen Bestandteile haben weniger Farbstoff aufgenommen. Die basischen Anilinfarbstoffe sind also durch eine besondere Affinität zu den Kernen des tierischen Gewebes ausgezeichnet, und man bezeichnet sie daher auch als kernfärbende Anilinfarbstoffe, während man die sauren auch als diffus färbende bezeichnet.

Die am häufigsten angewandten basischen (kernfärbenden) Anilinfarbstoffe sind:

Fuchsin (Rubin, Magenta) [roter Farbstoff].

Gentianaviolett, Methylviolett (Dahlia).

Methylenblau.

Bismarckbraun (Vesuvium).

Zu den sauren (diffus färbenden) Anilinfarbstoffen gehören unter Anderem Eosin, Pikrinsäure.

Die Kerne des tierischen Gewebes und die Protoplasmakörper der Bakterienzellen (cf. oben p. 9) zeigen nun gewisse Analogien in ihren Eigenschaften, die unter Anderem auch in dem Verhalten der beiderseitigen Dinge gegen Farbstoffe zum Ausdrucke kommen. So wie die Gewebkerne durch eine besondere Affinität zu den basischen Anilinfarbstoffen ausgezeichnet sind, so sind dies auch die Bakterien. Wir brauchen deshalb zur Bakterienfärbung ausschliesslich die basischen (kernfärbenden) Anilinfarbstoffe.

Zur Herstellung der Färbungsflüssigkeiten verfährt man, je nach dem Farbstoff, den man verwenden will, verschieden. Bei den beiden Violetten, dem Fuchsin, dem Methylenblau empfiehlt es sich, gesättigte Lösungen in absolutem Alkohol (welcher das ausgezeichnetste Lösungsmittel für diese Farbstoffe ist) anzustellen, die als Stammflüssigkeiten dienen, zum Färben jedoch an sich nicht verwendet werden können. Diese gesättigten alkoholischen Lösungen werden dann zum Gebrauche mit etwa dem zehnfachen Volumen destilliertem Wasser verdünnt. Die schliesslich anzuwendenden Farblösungen müssen stets wässrige

sein resp. einen hervorragenden Wassergehalt besitzen. Der Grund, weshalb man nicht die unmittelbar gebrauchsfähigen wasserhaltigen Farblösungen von vornherein in grösseren Quantitäten anstellt, ist der, dass die mit Wasser versetzten Lösungen gewöhnlich nur eine beschränkte Haltbarkeit besitzen. Eine nach obiger Vorschrift durch Vermischen der gesättigten alkoholischen Lösung mit der zehnfachen Menge destillierten Wassers hergestellte Violett- oder Fuchsinlösung bleibt zunächst allerdings, und gewöhnlich für eine Reihe von Wochen, von ausgezeichneter Gebrauchsfähigkeit; ihre anfangs absolute Klarheit und Durchsichtigkeit lässt gewöhnlich in den nächsten Wochen nach der Herstellung eine Veränderung nicht erkennen. Ganz allmählich aber neigen diese Flüssigkeiten dazu, Niederschläge ausfallen zu lassen; sie färben dann weniger intensiv und bedecken das Präparat gern mit grösseren oder kleineren, mitunter sehr dicht gesäeten Fleckchen, welche als „Farbstoffniederschläge“ bekannt sind und das Präparat häufig unbrauchbar machen. Dies gilt für die violetten und die Fuchsinlösungen. Den Methylenblaulösungen kommt etwas derartiges nicht zu. Methylenblaulösungen sind unbeschränkt haltbar.

Es mag bei dieser Gelegenheit bemerkt werden, dass, wenn man nicht — wie oben vorgeschrieben — destilliertes Wasser, sondern Leitungs- oder Brunnenwasser zur Herstellung der Farblösungen nimmt, man (bei Fuchsin und Violett) stets Farbflüssigkeiten erzielt, die zwar innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Herstellung für unsere Zwecke vortrefflich zu brauchen sind, dann jedoch gewöhnlich bereits mit der Ausfällung des Farbstoffes beginnen und sich zu Färbungszwecken nicht mehr eignen. Methylenblaulösungen können auch mit Hülfe von gewöhnlichem Wasser hergestellt werden und sind auch bei dieser Herstellungsweise dauernd haltbar.

Was noch das Bismarckbraun im Speciellen angeht, so verwendet man diesen Farbstoff am besten in gesättigter wässriger Lösung oder, wie es R. Koch¹ zuerst tat, in einer gesättigten Lösung, die mit einem Gemische von Wasser und Glycerin zu gleichen Teilen hergestellt ist.

In der Wirkungsweise der verschiedenen genannten Farbstoffe auf die Präparate sind übrigens ganz bestimmte Unterschiede vorhanden. Das Bismarckbraun, welches früher, namentlich für die Zwecke der Mikrophotographie, unentbehrlich war,

¹ R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1877. p. 406.

wird jetzt (wenigstens für Deckglastrockenpräparate) nur verhältnismässig wenig noch angewendet, weil wir einerseits gelernt haben auch anders als braun gefärbte Bakterien zu photographieren, und weil das Bismarckbraun manche Bakterienarten (wie z. B. die Tuberkelbacillen) schlecht oder gar nicht färbt. Am intensivsten färben und von ganz allgemeiner Anwendbarkeit für alle Bakterienarten sind die violetten Farbstoffe und das Fuchsin.

Das Methylenblau färbt zarter und lässt in dem Bakterienleibe oft noch feine Differenzen des Inhalts nach der Färbung erkennen, die bei Anwendung der Violette oder des Fuchsins vollständig verschwinden, in der Totalfärbung des Bakterienkörpers untergehen. Für Trockenpräparate von eiweisshaltigem Material (Blut, Eiter etc.), welches auf Bakterien untersucht werden soll, empfiehlt sich vor Allem die Methylenblaufärbung, weil bei dieser das Plasma des Blutes, Eiters etc. viel weniger gefärbt wird, als wenn Fuchsin oder Violett zur Verwendung gelangt, und weil somit die Bakterien, Leukocyten etc. viel besser zur Darstellung kommen. Das Methylenblau hat aber den Nachteil, dass mit diesem Farbstoff gefärbte Präparate nach Jahr und Tag gewöhnlich in ihrer Färbung allmählich verblassen, selbst wenn man die Präparate im Dunkeln (cf. p. 118) aufbewahrt. Bei Fuchsin- und Violett färbung wird Verblässen hierbei nicht beobachtet.

In der färbenden Wirkung des Methylenblaus und des Fuchsins besteht übrigens auch insofern ein Unterschied, als das Methylenblau eine stärkere Affinität zu der färbbaren Substanz der Bakterienzelle besitzt als das Fuchsin, während dem Fuchsin eine stärkere Affinität zu dem Protoplasma der tierischen Zellen innewohnt als dem Methylenblau. Diese Tatsache wurde zuerst durch Pick und Jacobsohn¹ festgestellt, welche mit Gemischen beider Farbstoffe entsprechende Doppelfärbungen erhielten.

In Trockenpräparaten, welche mit Methylenblau gefärbt sind, findet man häufig einzelne Dinge rötlich gefärbt, während andere eine rein blaue Farbe angenommen haben. In Ausstrichpräparaten der Milz von Milzbrandmäusen z. B., die mit Methylenblau behandelt wurden, kann man häufig die Milzbrandbacillen rötlich, die Kerne der Leukocyten rein blau gefärbt antreffen. Die Kapseln der Milzbrandbacillen (siehe weiter unten unter „Milzbrandbacillus“) erscheinen in Methylenblautrockenpräparaten häufig hellrötlich im Gegensatz zu dem blau gefärbten Protoplasmakörper. Die erste Mitteilung über die Tat-

¹ Pick und Jacobsohn. Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 36.

sache, dass mit Methylenblaulösungen ohne Weiteres Doppelfärbungen zu erzielen sind, stammt von Babes.¹ Methylenblaulösungen, welche die genannte Eigenschaft der Doppelfärbung besitzen, bezeichnet man als „rotstichig“. Der rotfärbende Körper entsteht durch Einwirkung von Alkalien auf Methylenblau; auf diese Weise wird die von Unna² angegebene „polychrome Methylenblaulösung“³ erhalten. Durch Nocht⁴ ist der rotfärbende Körper als „Rot aus Methylenblau“ bezeichnet worden. L. Michaelis⁵ hat den Nachweis geführt, dass der in Methylenblaulösungen bei Behandlung mit Alkalien sich bildende, die „metachromatischen“ Eigenschaften (Fähigkeit der Rotfärbung) solcher Lösungen bedingende Körper das Methylenazur ist, ein Oxydationsprodukt des Methylenblaus, welches als Farbsalz blau, dessen freie Farbbase aber rot gefärbt ist. Das Methylenazur spielt eine wichtige Rolle bei der, namentlich für Malaria-präparate jetzt sehr häufig angewendeten „Romanowsky'schen“ Färbungsmethode, auf die wir weiter unten zurückkommen.

Kehren wir nun zu unserem Deckglas-Trockenpräparate zurück, welches wir, zur Färbung bereit, verlassen hatten. Wir fassen das Präparat mit einer kleinen, in der linken Hand gehaltenen gewöhnlichen Pincette (oder mit der Cornetschen Pincette [cf. oben p. 96]) so in horizontaler Lage, dass die angetrocknete Schicht nach oben sieht; wir bringen dann einige Tropfen zweckmässig hergestellter (cf. oben p. 113) Farblösung auf diese Schicht (am besten mit Hülfe einer kleinen Pipette, welche aus der die Farblösung enthaltenden Flasche herausieht), wir lassen die Farblösung einige Sekunden einwirken und spülen dann mit Wasser den Überschuss ab. (Hierbei hat man darauf zu achten, dass auch die etwa zwischen den Pincetten-branchen angesammelte Farbflüssigkeit durch Ausspülen der Branchen entfernt werde.) Die Schicht muss sich dann gefärbt zeigen. Mit Hülfe eines Glasrohres oder auch ohne ein solches blasen wir dann das überschüssige Wasser von der gefärbten Schicht herunter, wischen die andere Deckglasseite mit einem Leinwandläppchen oder mit Fliess-

¹ Babes. 6. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. Wien 1887 (Referat über die Cholera in Ungarn); Zeitschr. f. Hyg. Bd. 5. 1888. p. 173 ff. mit Taf. II (farbige Abbildungen).

² Unna. Monatsh. f. prakt. Dermatologie. Bd. 16. 1893. p. 402.

³ Zu beziehen von der Firma Dr. G. Grübler & Co. in Leipzig. Betreffs der Darstellung der Farblösung siehe auch Nocht (Centr. f. Bakt. I. Bd. 25. 1899. p. 17).

⁴ Nocht. Centr. f. Bakt. I. Bd. 25. 1899. p. 768.

⁵ L. Michaelis. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 763 ff.

papier trocken, ziehen eventuell das Deckglas mit nach oben gerichteter Schicht noch einige Male durch die Flamme, um es vollständig zu trocknen, und sind nun mit der Färbung fertig.

Um recht saubere Präparate zu erhalten, empfiehlt es sich nach meinen¹ Erfahrungen sehr häufig, das gefärbte und abgespülte, noch nasse Präparat für eine Sekunde in ganz dünne Essigsäure (1 Eissig + 200 Wasser) zu tauchen, es dann sofort mit viel Wasser abzuspülen und hinterher möglichst schnell zu trocknen. Diese Essigsäurebehandlung, welche weiter nichts bedeutet als eine ganz leichte Entfärbungsprocedur (cf. hinten, Abschnitt IV, 5), befreit sehr häufig die gefärbten Bakterienzellen von zufällig anhaftenden, aus dem Nährboden etc. stammenden, mitgefärbten verunreinigenden Anhängseln.

Nach der Färbung wird das Präparat auf den Objektträger aufgeklebt (zur Konservierung „eingeschlossen“). Wir verwenden zu diesem Zwecke fast ausschliesslich Kanadabalsam. Der Kanadabalsam ist ein von bestimmten Koniferen stammendes terpentinähnliches Harz, welches in äusserst zähflüssigem Zustande im Handel erscheint und für unsere Zwecke erst verdünnt werden muss. Die Verdünnung wurde früher hauptsächlich mit Terpentinöl oder mit Chloroform bewirkt. Es hat sich aber gezeigt, dass diese beiden Körper sich gegen gefärbte Objekte, namentlich gegen mit Anilinfarben gefärbte Bakterien, durchaus nicht gleichgültig verhalten. Sie wirken allmählich entfärbend. Als durchaus indifferenter Körper hat sich jedoch in dieser Hinsicht das Xylol erwiesen, und dieses würde ich deshalb ganz allein zur Verdünnung des Balsams empfehlen. Das Xylol, ein Dimethylbenzol, ist eine leicht bewegliche, in ihrem Geruche zwischen Benzol und Bittermandelöl stehende Flüssigkeit, die, ohne Rückstand zu hinterlassen, verdunstet. Zum Verdünnen des Balsams nimmt man auf 1 Vol. Balsam $\frac{1}{2}$ bis 1 Vol. Xylol je nach dem Zwecke, dem der verdünnte Balsam dienen soll. Für Deckglastrockenpräparate braucht man einen dünneren, zum Konservieren von Schnitten einen dickeren „Xylol-Balsam“.

Der Balsam wird am besten in den (p. 96) beschriebenen kleinen weithalsigen Fläschchen mit (lose aufsitzender) übergreifender Kappe aufbewahrt. In dem Fläschchen steht permanent ein dünnes Glasstäbchen mit rund verschmolzenen Enden, welches nach Abhebung der Kappe aus dem Fläschchen herausragt, und mit Hilfe dessen der Tropfen Balsam herausgehoben wird. Ganz unbrauchbar sind die (für andere Reagentien ganz brauchbaren) sogenannten Kobaltflaschen für

¹ C. Günther. Deutsche med. Wochenschr. 1887. p. 472.

unseren Zweck: sie ähneln den beschriebenen Flaschen, unterscheiden sich von denselben aber dadurch, dass der Glasstab durch einen eingeschliffenen, nach unten in die Flasche hinein verlängerten Stopfen ersetzt ist. Man wird diese Gefässe nach kurzem Gebrauche werfen; denn es ist bei ihnen nicht zu vermeiden, dass der Balsam über den Flaschenrand herausquillt und die Aussenwand des Gefässes, den Tisch etc. beschmutzt und verschmiert.

Das Aufkitten des Trockenpräparates mit dem Xylol-Balsam auf den Objektträger (oder das „Einschliessen“ des Präparates) wird so ausgeführt, dass man auf die Mitte des reingeputzten Objektträgers ein kleines Tröpfchen des Balsams bringt und dann, vorsichtig und langsam, das Deckglas, mit der gefärbten Schicht nach unten, mit einer feinen Pincette gefasst, mitten auf den Objektträger, d. h. auf das Balsamtröpfchen legt. Benutzt man zu der letzteren Manipulation nicht die Pincette, sondern nur die Finger, so ist man genötigt, im letzten Moment das Deckglas fallen zu lassen: und es kommt dann häufig zur Bildung kleiner Blasen innerhalb des Balsams, welche unter Umständen geeignet sind, die Beobachtung des Präparates zu stören. (Bemerkt man in dem Balsamtropfen Blasen, bevor man das Deckglas auflegt, so kann man dieselben leicht dadurch entfernen, dass man sie mit der Spitze des soeben in der Flamme erhitzten, noch heissen Platindrahtes berührt.) Unter dem aufgelegten Deckglase breitet sich der Balsam je nach seiner Konsistenz rascher oder langsamer aus und bildet schliesslich eine Verbindung des Deckglases in seiner ganzen Ausdehnung mit dem Objektträger. (Man hüte sich übrigens, zu viel des Balsams auf den Objektträger zu bringen. Begeht man diesen Fehler, so quillt der Balsam unter den Rändern des Deckglases hervor, kommt dann bei der nachherigen mikroskopischen Betrachtung eventuell mit dem Öl des Immersionssystems zusammen, vermischt sich mit demselben, verändert den Brechungsexponenten der Immersionsflüssigkeit, und man muss sich dann der Mühe unterziehen, das Immersionssystem sowohl wie die Oberfläche des Deckglases sauber [am besten mit Benzol oder Xylol] abzutupfen, den überflüssigen Balsam zu entfernen, und kann dann die Beobachtung von Neuem beginnen.) Ein weiterer Verschluss des aufgekitteten Präparates ist nicht notwendig. Innerhalb weniger Tage ist der Balsam ziemlich fest, innerhalb einer Reihe von Wochen an den Rändern steinhart, und das Präparat ist dann ein echtes, wirkliches Dauerpräparat. Die Färbung hält sich, wenn man die Präparate im Dunkeln aufbewahrt, dauernd unverändert. (Eine Ausnahme in dieser Beziehung machen Methylenblaupräparate; siehe oben p. 115.)

Wir haben in Vorstehendem von dem Kanadabalsam als Einschlussmittel gesprochen. Nur selten werden andere Einschlussmittel verwandt. Mit Bismarckbraun gefärbte Präparate können auch in Glycerin, violett- oder fuchsingefärbte Präparate können auch in essigsaurom Kali (1 Teil auf 2 Teile Wasser) konserviert werden (R. Koch).¹ Solche Präparate müssen dann mit einem Lackrahmen versehen werden, welcher die Konservierungsflüssigkeit nach aussen abschliesst. Am besten eignet sich Asphaltlack für diesen Zweck (eine Lösung von Asphalt in Leinöl und Terpentin). Der Lackverschluss wird mit Hilfe eines Pinsels in der Weise hergestellt, dass sowohl der Rand des Deckglases wie die angrenzenden Teile des Objektträgers von dem bestreichenden Pinsel getroffen werden. Handelt es sich nicht um Konservierung, sondern nur um mikroskopische Besichtigung der gefärbten Deckglaspräparate, so kann man auch Cedernöl oder (jedoch viel weniger zweckmässig) Wasser als Einschlussmittel verwenden. In einzelnen seltenen Fällen kann es auch zweckmässig sein, die Präparate in Luft einzuschliessen (cf. weiter hinten in diesem Abschnitt die Darstellung der Geisselfäden).

Es sei hier bemerkt, dass die mikroskopische Erscheinungsweise eines und desselben Präparates eine ganz verschiedene ist je nach dem Einschlussmittel, welches man gewählt hat. In Kanadabalsam oder in Cedernöl eingeschlossene Bakterienzellen zeigen stets kleinere Dimensionen, als sie darbieten, wenn man sie in Wasser einschliesst. Der Grund hierfür ist einfach der, dass behufs des Einschlusses in Balsam oder in Öl das Bakterienmaterial zunächst getrocknet wird: die Zellen resp. ihre Hüllen (cf. oben p. 9) schrumpfen in gewisser Beziehung und werden in diesem geschrumpften Zustande konserviert. Schliesst man dagegen das Bakterienmaterial in Wasser ein, so befinden sich die Bakterienzellen hierin in einem gewissen Quellungs Zustande, welcher den natürlichen Grössenverhältnissen der Zellen erheblich näher steht als der vorher genannte Zustand der Schrumpfung. Gegen den allgemeinen Gebrauch des Wassereinschlusses, welcher nach den vorhergehenden Auseinandersetzungen als der zweckentsprechendste erscheinen könnte, sprechen aber mehrere Punkte: Erstens ist es auf keine Weise möglich, solche Präparate dauernd zu konservieren — das Wasser verdunstet durch jeden Lackverschluss hindurch —, und zweitens bedingt bei der mikroskopischen Betrachtung die grosse Differenz zwischen dem Brechungs-exponenten des Wassers und dem der Bakterienzellsubstanz das Auf-

¹ R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1877. p. 407.

treten nur schwer vermeidbarer störender Diffraktionslinien an den Grenzen der gefärbten Bakterienzellen, die bei Balsam- oder Öleinschluss nahezu völlig wegfallen.

Es ist selbstverständlich, dass man unmittelbar nach der Herstellung des Präparates dasselbe mit einer genauen Bezeichnung (die z. B. auf einem aufgeklebten Etikett angebracht wird) versieht, welche die näheren Daten über die Herstammung des Materiales und namentlich auch Datum und Jahreszahl der Herstellung angibt. Man mache es sich (aus naheliegenden Gründen) zur Regel, im bakteriologischen Laboratorium die aufzuklebenden Etiketts nicht anzulecken, sondern sie auf irgend eine andere Weise mit Wasser anzufeuchten. Schiefferdecker¹ hat empfohlen, die Präparate in der Weise zu signieren, dass man mit Hülfe von Zeichenfeder und „flüssiger chinesischer Tusche“² die Aufschrift auf dem Objektträger anbringt und die letztere nach dem Trocknen mit Hülfe eines Pinsels mit Lack³ überzieht.

Will man übrigens ein Trockenpräparat, welches vor längerer Zeit gefärbt und in Kanadabalsam eingeschlossen wurde, wieder von dem Objektträger herunternehmen, z. B. um es auf einen anderen Objektträger aufzukitten oder es mit einer anderen Farbe zu färben (es „umzufärben“) etc., so braucht man nur den Objektträger von unten her über der Flamme leicht, nicht zu stark, zu erwärmen. (Bei zu starker Erhitzung kann die Färbung verloren gehen.) Der Balsam wird sofort wieder etwas flüssiger, und man kann dann mit einem kleinen Hölzchen oder Ähnlichem das Deckglas von dem Objektträger herunterschoben und es ohne Weiteres mit einem neuen Tröpfchen Balsam auf einen anderen Objektträger aufkitten. Beabsichtigt man eine Umfärbung, so wird das heruntergeschobene Deckglas längere Zeit (am besten für 24 Stunden) in Xylol, das man zweckmässiger Weise mehrmals erneuert, gebracht, bis der Balsam vollkommen heruntergelöst ist. Dann kommt das Deckglas in absoluten Alkohol zur Entfernung des Xylols, dann in eine der weiter unten zu besprechenden Entfärbungsflüssigkeiten, wird nach erfolgter Entfärbung in Wasser abgespült und kann nun mit beliebiger Farblösung wieder gefärbt, dann abgespült, getrocknet und wieder aufgekittet werden.

Nach dieser Abschweifung wollen wir uns unserem Trockenpräparate wieder zuwenden, welches wir gefärbt, in Balsam ein-

¹ Schiefferdecker. Zeitschr. f. wiss. Mikrosk. Bd. 13. 1896. p. 299.

² Von Günther-Wagner oder von Aug. Leonhardi.

³ „Vernis pour Aquarelles (No. 2)“ von Sœhnée Frères, Paris.

geschlossen und damit zur Beobachtung fertig gemacht hatten. Während wir zur mikroskopischen Betrachtung des hängenden Tropfens aus genauer erörterten Gründen darauf angewiesen waren, uns zunächst eine bestimmte Stelle des Präparates (nämlich den Rand des Tropfens) aufzusuchen, um diese zu untersuchen, haben wir es zum Zwecke der genaueren mikroskopischen Prüfung des gefärbten Trockenpräparates nicht nötig, eine solche bestimmte Stelle aufzusuchen. Das Trockenpräparat stellt ein sehr dünnes, in Form einer Ebene ausgebreitetes Objekt dar, dessen einzelne Teile mehr oder weniger gleichwertig sind; und es ist deshalb gleichgültig, welche Stelle des Deckgläschens wir zunächst unter die Linse bringen, falls nur überhaupt an dieser Stelle Teile der gefärbten Schicht vorhanden sind. Gewöhnlich legt man deshalb das Präparat so auf den Objektisch, dass die obere Linse des Abbeschen Apparates und das Deckglas konzentrisch über einander liegen, dass also die optische Axe des Mikroskopes durch die Mitte des Deckgläschens geht. Dann wird ein Tröpfchen Cedernöl auf die Mitte des Deckgläschens gebracht und, ohne dass erst eine Beobachtung mit schwachem System erfolgt, das Immersionssystem in der oben (p. 101) beschriebenen Weise unter Benutzung des groben Tubustriebes in das Öl hineingesenkt. Nachdem die Berührung der Linse mit dem Öl erfolgt ist, wird, wie dies bei der Einstellung des hängenden Tropfens geschah, der Tubus wieder etwas in die Höhe geschraubt, ohne dass die Ölverbindung dabei aus einander reisst. Dann bringt man das Auge über das Okular und reguliert nun zunächst provisorisch die Spiegelstellung so, dass das Gesichtsfeld, in welchem zunächst ein Bild noch nicht sichtbar ist, überhaupt nur eine gewisse Helligkeit zeigt. Dann wird durch vorsichtiges und langsames Herunterschrauben des Tubus mit Hülfe des groben Triebes das Bild zum Erscheinen gebracht und in dem Momente des Erscheinens der grobe Trieb verlassen und die weitere, feinere Einstellung des Bildes mit der Mikrometerschraube vollzogen.

Nun ist zwar das Objektiv resp. der Tubus in die richtige Stellung zum Objekte gebracht; das Bild wird aber nur in Ausnahmefällen sich jetzt schon so zeigen, wie wir es definitiv zu sehen wünschen. Ein wichtiger Punkt ist noch zu erledigen: die endgültige Regulierung der Beleuchtung. Wir hatten die Beleuchtung zunächst nur so eingerichtet, dass überhaupt Strahlen der Lichtquelle, von dem Spiegel reflektiert, durch das Abbesche Kondensorsystem in das Objektiv gelangten. Es kommt jetzt noch darauf an, die Stellung des auf- und abwärts verschieblichen Abbeschen Apparates so zu regulieren, dass der Vereinigungspunkt der aus ihm heraus in das Ob-

jekt eintretenden Lichtstrahlen in dem Objekte selbst liegt. Denn dies ist, wie wir oben (p. 102) hervorgehoben haben, zum Zustandekommen eines möglichst guten Bildes stets erforderlich.

Um diese zweckmässigste Stellung des Beleuchtungskörpers zu finden, kann man sich entweder des Verfahrens bedienen, das wir oben bei der Einstellung des hängenden Tropfens anwandten, und das darauf beruht, dass man, indem man das Objekt mit schwachem Objektiv ansieht, den Abbeschen Apparat so stellt, dass das Bild der Lichtquelle in der Objektebene direkt sichtbar wird. Will man aber das schwache Objektiv umgehen (und dies pflegt man bei der Betrachtung gefärbter Trockenpräparate gewöhnlich zu tun), so findet man jene zweckmässigste Stellung des Beleuchtungskörpers auf eine etwas andere Weise. Hat man nämlich zunächst, wie erörtert, überhaupt bei irgend welcher Beleuchtung das Bild des Objektes mit dem Immersionssystem möglichst scharf eingestellt, so bringt man nun das Princip der maximalen Beleuchtung zur Anwendung; d. h. man reguliert Abbe- und Spiegelstellung gleichzeitig so, dass das Centrum des Gesichtsfeldes resp. das Objekt sich möglichst hell beleuchtet zeigt. Es ist klar, dass dieses Letztere nur dann zu Stande kommen kann, wenn die von der Lichtquelle ausgehenden Strahlen sich genau in dem Objekte (in der Objektebene) vereinigen. Das Princip, die Beleuchtung maximal zu machen, ist also identisch mit dem Principe, das Bild der Lichtquelle in das zu beobachtende Objekt zu projicieren; und ich darf daher das Princip der maximalen Beleuchtung, welches übrigens zuerst von mir¹ in dieser Fassung aufgestellt resp. definiert worden ist, ganz allgemein für das mikroskopische Arbeiten empfehlen.

Noch ein Wort über das rein manuelle Vorgehen bei dem Einstellen dieser maximalen Beleuchtung: Vorausgesetzt, wir hätten das Objekt mit dem Immersionssystem bei irgend welcher Beleuchtung zunächst möglichst scharf eingestellt, so würden wir weiterhin nur an der Spiegelstellung und an der Stellung des Abbeschen Kondensors eventuelle Änderungen vorzunehmen haben. Wir bringen dann die linke Hand an den Trieb des Abbeschen Apparates, die rechte an die Spiegelfassung, richten den Spiegel zunächst so, dass die Mitte des Gesichtsfeldes oder das Gesichtsfeld überhaupt möglichst stark beleuchtet ist, und schrauben nun den Abbeschen Apparat auf- oder abwärts, je nachdem die Lichtstärke in der ersten oder in der zweiten Bewegungsrichtung zunimmt, bis wir zum Maximum der Lichtstärke gekommen

¹ C. Günther. 1. Auflage dieses Buches. 1890. p. 56.

sind. An der Spiegelstellung nehmen wir nur dann in den einzelnen Momenten dieser Regulierung der Abbe-Stellung Veränderungen vor, wenn die Beleuchtung aus dem Gesichtsfelde herausgehen resp. nicht centrisch bleiben sollte. Bei einem ideal konstruierten Mikroskope ist dies allerdings nicht der Fall; die meisten, auch die besten Instrumente, zeigen aber Fehler in der Centrierung des Abbeschen Kondensors, und diese werden durch geringe Änderungen der Spiegelstellung korrigiert. Nun würde noch feinste Einstellung der Bildschärfe mit der Mikrometerschraube erfolgen; und dann ist die gesamte Disposition des Mikroskopes die zweckmässigste, die unter den gegebenen Bedingungen möglich ist.

Man kann die maximale Beleuchtung noch auf eine andere Weise einstellen: Nachdem man nämlich mit Hülfe des Immersionssystems das Objekt zunächst bei irgend welcher Beleuchtung möglichst scharf eingestellt, d. h. dem Objektiv die richtige Entfernung vom Objekte gegeben hat, entfernt man das Okular aus dem Tubus (ohne den letzteren zu verstellen), blickt dann central in den Tubus hinein und disponiert nun die Spiegelstellung und die Stellung des auf- und abwärts verschieblichen Abbeschen Beleuchtungskörpers so, dass die obere Objektivlinse möglichst hell leuchtend erscheint, und dass der Mittelpunkt der leuchtenden Partie mit dem Centrum der Linse zusammenfällt. Die hierzu notwendigen Stellungen des Spiegels und des Abbeschen Apparates findet man durch Ausprobieren (Hin- und Herschieben etc.) sehr leicht in wenigen Sekunden. Bringt man nun das Okular in den Tubus zurück, so hat man nur noch event. die letzte feine Einstellung der Bildschärfe an der Mikrometerschraube vorzunehmen, um die zweckmässigste Disponierung des Mikroskopes für den gegebenen Fall erreicht zu haben.

Dass wir bei der Einstellung des gefärbten Präparates keine Abblendung des Abbeschen Kondensors vornehmen, sondern denselben voll zur Wirkung kommen lassen, ist nach den oben (p. 105) über die Funktionen des Abbeschen Apparates gegebenen Erörterungen selbstverständlich.

Das Verfahren der mikroskopischen Einstellung des gefärbten Trockenpräparates würde sich also folgendermassen gestalten:

- 1) Position des Präparates auf dem Objektisch so, dass etwa die Mitte des Deckgläschens in der optischen Axe liegt.
- 2) Bringen eines Tropfens Cedernöl central auf das Deckglas.
- 3) Vorsichtiges Niederschrauben des Tubus mit Hülfe des groben

Triebes bis zum Eintauchen des Immersionssystems in das Öl. Zurückschrauben des Tubus, ohne die Ölverbindung zu zerreißen.

4) Entfernung jeder Blendung unterhalb des Abbeschen Apparates. Stellung des Planspiegels so, dass das Gesichtsfeld (irgendwie) beleuchtet erscheint.

5) Vorsichtiges, langsames Niederschrauben des Tubus mit Hilfe des groben Triebes bis zum Erscheinen des Bildes des Objektes.

6) Loslassen des groben Triebes und möglichste Scharfstellung des Bildes mit Hilfe der Mikrometerschraube.

7) Herstellung der maximalen Beleuchtung durch Regulierung der Abbe- und Spiegelstellung nach einer der oben (p. 122) angegebenen Methoden.

Hat man auf diese Weise eine Stelle des Präparates eingestellt, so unterwirft man dieselbe der Besichtigung und kann dann, die eine Hand am Präparate, die andere an der Mikrometerschraube, durch Verschiebung des Präparates sich beliebige weitere Stellen des Präparates zur mikroskopischen Anschauung bringen. An der Beleuchtung braucht man währenddessen naturgemäss nichts zu ändern.

Arbeitet man mit Lampenlicht, so ist das Mikroskopieren bei der geschilderten Beleuchtung, namentlich wenn man schwache Okulare verwendet, für ein normales Auge höchst unangenehm. Das Auge wird durch die Fülle der Lichtstrahlen erheblich geblendet. Man mache es sich, wenn man seine Augen lieb hat, zur Regel, bei der Beobachtung mit Lampenlicht und vollem Kondensor stets blaue Gläser zu benutzen (cf. p. 102). Es ist nicht statthaft, das Licht dadurch abzustumpfen, dass man den Kondensor abblendet, oder dass man durch vertikale Verschiebung des Kondensors von dem Principe der maximalen Beleuchtung abweicht. Denn in den beiden letzteren Fällen würde man mit engerem Beleuchtungskegel arbeiten, Diffraktions säume an den Kontouren der Objekte erzeugen und ein Zustandekommen des gewünschten (und für die meisten Zwecke unumgänglich notwendigen) reinen Farbenbildes (cf. p. 105) vereiteln.

An einem gefärbten Trockenpräparate zeigen sich nun die einzelnen Bakterien, und zwar der Protoplastkörper derselben; mehr oder weniger intensiv gefärbt. Sind die Hüllen stärker entwickelt (cf. p. 10), so kommen sie als weniger intensiv oder auch als kaum gefärbter den Protoplastkörper umgebender Hof deutlich zur Erscheinung (vgl. Taf. XIII, Fig. 76; Taf. XIV, Fig. 79—81).

Häufig finden wir in einem gefärbten Trockenpräparate (und das selbe gilt auch für die später zu besprechenden Schnittpäparate) nicht

alle Individuen (die zu derselben Art gehören) gleichmässig gefärbt. Neben solchen, deren Protoplasmakörper sich gleichmässig intensiv tingiert hat, sehen wir andere, die unregelmässig, blass, lückenhaft gefärbt erscheinen. Beispiele hierfür sieht man auf Taf. II, Fig. 11, ferner auf Taf. VII, Fig. 37. Es handelt sich hier um Individuen, die in Degeneration begriffen oder vollständig degeneriert sind, und deren Protoplasma damit die Fähigkeit verloren hat, sich in der normalen Weise mit Farbstoffen zu beladen. Der Verlust der Färbbarkeit lässt mit Sicherheit auf eingetretenen Tod schliessen (R. Koch)¹; andererseits ist es aber nicht statthaft, aus der erhalten gebliebenen Färbbarkeit den Schluss zu ziehen, dass das Individuum vor der Präparation noch völlig lebenskräftig war, wie Untersuchungen von Baumgarten und Braem² gezeigt haben.

Wir haben hier von unregelmässiger, lückenhafter Färbung gesprochen und dieselbe auf Degeneration beziehen dürfen. Nicht zu verwechseln damit ist eine andere färberische Erscheinung, welche man bei mannichfachen Bakterienarten, und zwar bereits bei jungen Reinkulturen derselben, in denen von einer Degeneration sicher keine Rede ist, beobachten kann: Während (bei kurzer Behandlung des Präparates mit unseren Farblösungen bei Zimmertemperatur, wie oben geschildert) viele Bakterienzellen den Farbstoff kräftig aufgenommen haben und sich intensiv gefärbt zeigen, sind andere, gleichgestaltete Zellen äusserst schwach gefärbt. Von einer lückenhaften, ungleichmässigen Aufnahme des Farbstoffs sieht man hier nichts. Ein Beispiel dafür (junge Typhusbacillenkultur) zeigt Taf. IX, Fig. 49. Es handelt sich in solchen Fällen nicht um den Unterschied zwischen lebenskräftigen Zellen einerseits und degenerierten andererseits, sondern es handelt sich um lebenskräftige Zellen verschiedener Resistenz: die blass gefärbten Zellen sind resistenter als die intensiv gefärbten. Behandelt man nämlich derartiges Material mit intensiver wirkenden Färbungsverfahren (cf. weiter unten, Abschnitt IV, 5), so färben sich die Zellen sämtlich gleichmässig intensiv. Etwas derartiges ist bei degeneriertem Material niemals der Fall; hier ist eben die normale Färbbarkeit verloren gegangen, und — wir mögen Färbungsverfahren anwenden, welche wir wollen — es resultieren stets lückenhaft, unregelmässig oder auch gar nicht gefärbte Zellen.

Sind in dem Trockenpräparate Bacillen vorhanden, welche aus-

¹ R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig. 1878. p. 53.

² Baumgarten und Braem. cf. Centralbl. f. klin. Med. 1888. No. 29.

gebildete Sporen enthalten, so zeigen sich die letzteren als ungefärbte Körper innerhalb des Bacillenleibes, der im Übrigen noch ganz normal gefärbt sein kann (cf. Taf. IV, Fig. 23; Taf. VII, Fig. 40; Taf. VIII, Fig. 43). Man hüte sich aber davor, jede ungefärbte Stelle in einem gefärbten Bacillus als „Spore“ anzusprechen. Die ausgebildete Spore hat eine resistente Membran (cf. oben p. 21), welche auch dem Eindringen von Farbstofflösungen einen sehr erheblichen Widerstand entgegensetzt. Aus diesem Grunde erscheinen im gefärbten Trockenpräparat die Sporen gewöhnlich ungefärbt; aber es können innerhalb von Bacillen Stellen auch aus anderen Gründen ungefärbt bleiben, z. B. wenn (wie wir eben auseinandergesetzt haben) das Protoplasma bei beginnender Degeneration hier und da seine Färbbarkeit eingebüsst hat. Ferner kommt es auch, wie Buchner¹ gezeigt hat, vor, dass bei dem Zutritte der Farblösung das Bacillenprotoplasma sich innerhalb der Bacillenmembran etwas kontrahiert und so eine ungefärbte vakuolenartige Stelle entsteht (vergl. oben p. 12 „Plasmolyse“). Zur sicheren Diagnose einer „Spore“ ist ausser der Beobachtung des Färbungsverhaltens vor Allem der Nachweis der Keimfähigkeit des Gebildes notwendig.

Bei vielen Bakterienarten, und namentlich an Material aus nicht zu jungen Kulturen, lassen sich durch besondere Färbungsbehandlungen kleine, meist kugelförmig oder länglich rund gestaltete Körperchen feststellen, welche in der Einzahl oder auch zu mehreren innerhalb der Zelle angeordnet sind. Diese Gebilde sind zuerst (1887) von Babes² ausführlicher beschrieben worden. Er erhielt sie durch Behandlung des Bakterienmaterials mit (doppeltfärbender; vergl. oben p. 115) Methylenblaulösung als dunkelviolett gefärbte Stellen in dem hellblau gefärbten Bakterienleibe. Dann hat Ernst³ diese Gebilde in der Weise dargestellt, dass er die Trockenpräparate in erwärmter Loefflerscher Methylenblaulösung (siehe das nächste Kapitel) kurz färbte und nach Abspülen mit Wasser eine Nachfärbung in Bismarckbraunlösung eintreten liess; es resultierten dunkelblauschwarz gefärbte Körperchen in dem braun gefärbten Bakterienleibe. Diese Gebilde bezeichnet man heute als Babes-Ernstsche Körperchen oder Körnchen. Über ihre Bedeutung ist etwas Sicheres bisher noch nicht festgestellt; es ist auch noch zweifelhaft, ob diese „chroma-

¹ Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 4. 1888. No. 12—13.

² V. Babes. cf. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 5. 1888. p. 173 ff.; Abbildungen dort Taf. II.

³ P. Ernst. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 25 ff. (Abbildungen dort Taf. I); ferner ebenda Bd. 5. 1889. p. 428 ff. (Abb. dort Taf. V u. VI).

tischen“ oder „chromophilen“ Körner stets einheitlicher Natur sind.¹

Hat man Blut auf Bakterien zu untersuchen, so kann man sich mit Vorteil der oben (p. 108 ff.) ausführlich geschilderten Methode der Darstellung des gefärbten Trockenpräparates bedienen. Bei richtiger Erhitzung des Präparates (gelegentlich der Fixierung) zeigen sich dann die Bakterien am intensivsten gefärbt, die roten Blutkörperchen in ihrer Gestalt erhalten und weniger intensiv gefärbt, das Plasma wenig gefärbt. Mitunter stört aber die Färbung der Blutkörperchen und des Plasma die Bakterienfärbung resp. Bakterienbeobachtung, und es ist dann mit Vorteil ein Verfahren anzuwenden, welches ich² ursprünglich zur Färbung von Recurrensspirillen in Blutpräparaten angegeben, dann aber zur Darstellung von Bakterien in Blutpräparaten überhaupt³ empfohlen habe. Dieses Verfahren beruht darauf, dass durch Abspülen der getrockneten und fixierten Blutpräparate mit dünner (1—5 proc.) wässriger Essigsäurelösung das Hämoglobin aus den Blutscheiben extrahiert und ein grosser Teil des Plasma von dem Glase heruntergewaschen wird, ohne dass die Fixierung der Bakterien dabei leidet. Trocknet man hinterher die Schicht wieder, so kann man sie nun wie gewöhnlich färben, und man erhält so eine ziemlich isolierte Färbung der Bakterien; die Blutkörperchen erscheinen nur noch wie blosse Schemen und stören das Bild der gefärbten Bakterien nicht mehr. Fig. 70 auf Taf. XII (Recurrensspirillen in Blut) ist nach einem auf die beschriebene Weise hergestellten Präparate aufgenommen. Die eben geschilderte Methode lässt aber manchmal im Stich, wenn die Blutschicht bereits vor sehr langer Zeit am Deckglas angetrocknet und das Präparat in diesem Zustande aufbewahrt wurde. Das Plasma ist dann so fest am Deckglase angetrocknet, dass es nicht gelingt, dasselbe mit Essigsäurelösung abzuspielen. Hier habe ich⁴ mit Erfolg folgenden Kunstgriff angewendet: Ich behandelte so eingetrocknete Schichten mit 2—3 proc. wässriger, salzsäurehaltiger Pepsinlösung. Das Plasma wurde in kurzer Zeit peptonisiert, die Bakterien blieben wohl erhalten und liessen sich hinterher gut färben.

Eine Doppelfärbung von Blut-Trockenpräparaten, die Bakterien enthalten, erreicht man durch Behandeln der Präparate mit

¹ Zur Orientierung über den gegenwärtigen Stand des Gebietes vergl. die Arbeiten von Ernst (Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 1 ff.), ferner von Ficker (Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 171 ff.).

² C. Günther. Fortschritte d. Medicin. 1885. p. 755.

³ C. Günther. Deutsche med. Wochenschr. 1887. No. 22.

⁴ C. Günther. Ebenda.

einer Farblösung, die ein Gemisch von Methylenblau und Eosin darstellt (Eosin-Methylenblaulösung), und die zuerst von Chenzinsky¹, und zwar zur Färbung von Malariablut-Präparaten, angegeben wurde. Man nimmt zweckmässig²) ein ganz frisch bereitetes Gemisch von

- 2—3 Vol. gesättigter wässriger Methylenblaulösung,
- 1 Vol. $\frac{1}{2}$ proc. Eosinlösung in 70- bis 75 proc. Alkohol,
- 2 Vol. Wasser.

Vortreffliche Resultate erhält man auch, wenn man zunächst die wässrig-alkoholische Eosinlösung allein auf das Blut-Trockenpräparat einwirken lässt (mehrere Minuten), dann mit Wasser abspült und mit Methylenblau kurz nachfärbt. Auf diese Weise ist das auf Taf. XIII, Fig. 73 dargestellte Präparat gefärbt; das Protoplasma der Erythrocyten ist eosinrot, die Bakterien sind blau gefärbt. Von Blut hergestellte Trockenpräparate müssen vor der Färbung gut fixiert sein; häufig ist es zweckmässig, sie nicht, wie gewöhnlich, nur dreimal (cf. p. 110), sondern öfter durch die Flamme zu ziehen; über andere empfehlenswerte Methoden der Fixierung solcher Präparate vergl. z. B. die Vorschriften von Ehrlich und Lazarus³, von C. S. Engel⁴; Edington⁵ empfiehlt als vortrefflich die Anwendung von Formalindampf zu diesem Zwecke.

Zur Färbung von Malariablut-Präparaten sowie von anderen, ähnliche Parasiten enthaltenden Blutpräparaten wird jetzt vielfach das „Romanowskysche Färbungsverfahren“ benutzt. Romanowsky⁶ verwandte, ebenso wie Chenzinsky (siehe oben), ein Gemisch von Methylenblau- und Eosinlösung zu dem genannten Zwecke. Während aber Chenzinsky die Malariaparasiten nach Behandlung mit seiner Farblösung als einfach blau gefärbte Gebilde erhielt, fand Romanowsky in dem seiner Hauptmasse nach blau gefärbten Parasiten eine kleine, verschieden geformte Partie von karmin-violetter

¹ Chenzinsky. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 458.

² cf. die Arbeiten von Plehn (Ätiologische und klinische Malariastudien. Berlin 1890) und von Canon (Virch. Arch. Bd. 131. 1893. p. 404).

³ P. Ehrlich und Lazarus, „Normale und pathologische Histologie des Blutes“. Spec. Path. u. Ther., herausg. v. H. Nothnagel. Bd. 8. Wien. 1898. p. 22.

⁴ C. S. Engel, Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes. 2. Aufl. Berlin. Hirschwald. 1902.

⁵ Edington. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 316.

⁶ Romanowsky. Petersb. med. Wochenschr. 1891. No. 34—35. Vergl. auch mein Referat über die Arbeit in Baumgartens Jahresber. 1891. p. 384.

Färbung, welche er als den „chromativen Teil des Parasitenkernes“ bezeichnet. Romanowsky hatte also, wie wir heute sagen, „rotstichiges“ Methylenblau (cf. oben p. 116) zur Verfügung. Nur mit diesem lässt sich die genannte Doppelfärbung der Malariaparasiten bzw. die eigentümliche Rotfärbung des „Chromatinkorns“ gewinnen, aber auch mit diesem — wenigstens wenn die Rotfärbung bei kurzer Färbungsdauer gelingen soll — nach den Untersuchungen von Nocht¹, von L. Michaelis² nur, wenn Eosin (oder nach Nocht³ auch gewisse andere, diesem chemisch verwandte Körper) anwesend sind.

Zur Herstellung der Farblösung für die Romanowskysche Färbung eignen sich von den zahlreichen im Handel vorkommenden Marken nach den Ermittlungen von Ziemann⁴, die in der Folge bestätigt worden sind⁵, vor allem das „Methylenblau med. puriss.“ und das „Eosin extra BA“, beides Marken der „Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, Höchst a. M.“. L. Michaelis⁶ gibt folgende Vorschrift zur Herstellung der Farblösung bzw. zur Färbung:

2 g Methylenblau werden in 200 ccm Wasser gelöst, zu der Lösung genau 10 ccm $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge zugefügt, $\frac{1}{4}$ Stunde lang gekocht. Nach dem Erkalten werden genau 10 ccm $\frac{1}{10}$ Normalschwefelsäure zugefügt, die Flüssigkeit dann filtriert. Zum Zwecke der Färbung wird 1 Teil der Lösung mit 5 Teilen einer 1 promill. wässerigen Eosinlösung unter Schütteln vermischt. Die Trockenpräparate werden in dem Gemische 15 Minuten lang gefärbt, dann mit Wasser abgespült, getrocknet und in Balsam eingeschlossen.

Bei der citierten Vorschrift spielt die oben (p. 116) genannte Behandlung des Methylenblau mit einem Alkali eine wesentliche Rolle; es wird hierdurch die Bildung des Methylenazurs, welches die Rotstichigkeit der Methylenblaulösung bedingt, hervorgerufen. — Man kann unter Beachtung derselben Principien selbstverständlich auch auf anderem Wege zu geeigneten Farblösungen gelangen. v. Wasielewski und Senn⁷ verwenden zum Zwecke der Romanowskyfärbung ein Gemisch von Unnas polychromer Methylenblaulösung (cf. oben p. 116) mit Methylenblau- und Eosinlösung. R. Ross⁸ zer-

¹ Nocht. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 768.

² L. Michaelis. Ebenda. Bd. 29. 1901. p. 769.

³ Nocht. Vergl. Giemsa. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 313.

⁴ Ziemann. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 947.

⁵ Vergl. z. B. v. Wasielewski und Senn. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 455.

⁶ L. Michaelis. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 769.

⁷ v. Wasielewski und Senn. l. c.

⁸ R. Ross. Lancet. 1903. 10. Jan.; Thompson Yates and Johnston lab. rep. vol. 5. 1903. p. 117.

legt die Romanowskyfärbung in zwei getrennte Procedures: Er behandelt die Präparate zunächst mit einer 1 promill. wässerigen Eosinlösung (15 Minuten); nach dem Abspülen mit Wasser (nicht trocknen) färbt er nach mit einer Lösung bestehend aus Methylenblau 10 g, Natriumkarbonat 5 g, Wasser 1000 cem (diese letztere Lösung muss mehrere Tage an einem warmen Orte gestanden haben, bis sie Purperton angenommen hat).

Taf. XV, Fig. 88—90, sind nach Präparaten aufgenommen, die „nach Romanowsky“ gefärbt sind. Weiteres über diese Bilder siehe hinten bei Besprechung der Malariaparasiten.

Auch die weiterhin (Abschnitt IV, 6) noch zu besprechende Gramsche Methode lässt sich bei geeigneter Natur der Objekte für Deckglastrockenpräparate (speziell auch für Blutpräparate) verwenden.

Behufs des mikroskopischen Nachweises von Bakterien in Milch geht man am zweckmässigsten so vor, dass man das auf dem Deckglas ausgestrichene und in der Flamme fixierte Material zunächst durch Überspülen mit Äther von dem MilCHFett befreit, dann mit Wasser spült und schliesslich mit Methylenblau färbt. Den letzteren Farbstoff wählt man deshalb, weil es sich um eiweissreiches Material handelt (cf. oben p. 115).

Zur mikroskopischen Darstellung von Mikroorganismen im Horngewebe hat Unna¹ folgende Methode angegeben: Die betreffende Hornschuppe (Kruste, Komedo etc.) wird auf einen Objektträger gelegt und mit einem Tropfen starker Essigsäure befeuchtet. Ein zweiter Objektträger wird auf den ersten gelegt, und es wird durch Drücken und Reiben der beiden Objektträger gegen einander das in der Essigsäure aufquellende Material zu einem Brei zerrieben. Die Objektträger werden dann von einander gehoben und zur Verdunstung der Essigsäure rasch über der Flamme getrocknet. Die ziemlich abgekühlten, aber noch warmen Objektträger werden, nach einander, mit etwas Äther-Alkohol-Mischung begossen, welche das Fett aus dem angetrockneten Materiale extrahiert; die ablaufende fetthaltige Flüssigkeit wird von einem Handtuche aufgesogen, mit Hilfe dessen man den Objektträger an einer seiner Ecken zwischen den Fingern hält. Das entfettete Material wird mit Methylenblaulösung (Unna verwendet folgende: Borax und Methylenblau ana 1,0, dest. Wasser 100,0) unter gelinder Erwärmung gefärbt, mit Wasser abgespült, mit dünner Essigsäurelösung (oder anderen passenden Mitteln) differenziert², mit Wasser

¹ Unna, Die Färbung der Mikroorganismen im Horngewebe. Hamburg und Leipzig. 1891.

² Über „Differenzierung“ der Färbung siehe weiter unten (Abschnitt IV, 4).

oder Alkohol oder beiden abgespült, über der Flamme getrocknet¹ und in Balsam eingeschlossen. Unna nennt so hergestellte Präparate „Druckpräparate“.

Es sei gestattet, an dieser Stelle ein Wort über den Modus der Entfernung des Cedernöls von dem Deckglase des frischen Präparates nach der abgeschlossenen mikroskopischen Beobachtung zu sagen: Am besten begnügt man sich zunächst damit, durch ein auf das Deckglas aufgelegtes Stückchen Fliesspapier den flüssigen Überschuss des Öls herunterzunehmen. Der auf dem Deckglas verbleibende Rest des Öls wird nach einigen Wochen, wenn der Balsam völlig fest geworden ist und das Deckglas also fest am Objektträger haftet, mit einem in Benzol oder Xylol getauchten Löffchen entfernt.

Den folgenden Abschnitten vorgreifend wollen wir hier schon darauf aufmerksam machen, dass eine jede Färbung bei höherer Temperatur schneller vor sich geht und unter Umständen überhaupt bessere Resultate gibt als die Färbung bei niedrigerer Temperatur. (Dies entspricht der oben [p. 65] erwähnten wichtigen Tatsache, dass ein jedes chemische Desinfektionsmittel bei höherer Temperatur energischer wirkt als bei niedrigerer. So wie das Desinfektionsmittel bei der höheren Temperatur schneller in die Bakterienzelle eindringt, so tut dies auch der Farbstoff.) Von dieser Tatsache kann man manchmal bei der Darstellung von Trockenpräparaten Gebrauch machen. Findet man nämlich, dass sich ein bestimmtes Material (cf. oben p. 125 die Bemerkungen über resistenteren Zellen) bei der gewöhnlichen geschilderten Behandlung nur mässig färbt, dass die Bakterienzellen sich im Allgemeinen oder z. T. nur schlecht mit Farbstoff beladen, so kann man oft ganz gute Bilder erzielen, wenn man das mit der Pincette gehaltene, fixierte und mit Farbstofflösung bedeckte Deckgläschen für wenige Sekunden mitten in die Gas- oder Spiritusflamme bringt. Die Farbflüssigkeit fängt dann an zu dampfen und wird, ehe sie einzutrocknen beginnt, mit Wasser in der gewöhnlichen Weise heruntergespült.

Die bereits oben (p. 112) genannte ältere Methode der Färbung lebenden Bakterienmaterials hat neuerdings Nakanishi² wieder empfohlen, und zwar speciell zum Zwecke des Studiums der feineren Struktur der Bakterienzelle. Er versieht den Objektträger mit

¹ cf. hierzu das über „Antrocknungsmethode“ im nächsten Abschnitt (IV, 4) Gesagte.

² Nakanishi. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 187 ff.

einem ganz dünnen Anstrich der zu benutzenden Farblösung (am besten Methylenblau) und bringt nach dem Antrocknen der Farbe auf dieselbe das mit einem kleinen Tröpfchen der bakterienhaltigen Flüssigkeit versehene Deckglas. Man bezeichnet die Färbung des lebenden Bakterienmaterials heute gewöhnlich als „vitale Färbung“; eine Reihe von Autoren haben sie, in der Technik z. T. von Nakanishi abweichend, bereits zum Studium des feineren Baues der Bakterienzelle verwandt.¹

Durch die bisher (p. 108 ff.) geschilderten Methoden, gefärbte Trockenpräparate darzustellen, wird, wie bereits besprochen, das Bakterienprotoplasma gefärbt; auch die Hülle nimmt oft in gewisser Weise Färbung an. Ungefärbt hingegen bleiben fast ausnahmslos die Geisselfäden, die Bewegungsorgane der eigenbeweglichen Bakterienarten (cf. oben p. 16). Eine Ausnahme in dieser Beziehung machen, wie hier gleich bemerkt sein soll, nur solche Bakterienarten, die ausserordentlich kräftige, nach den spezifischen Geisselpräparationsmethoden unter allen Umständen leicht darstellbare Geisseln besitzen. (Hierhin gehört z. B. *Spirillum Undula*, dessen Geisseln auf Taf. III, Fig. 13 und 14, dargestellt sind. Diese Art, im Trockenpräparate mit einer gewöhnlichen wässrig-alkoholischen Farbstofflösung behandelt, zeigt sehr häufig [aber durchaus nicht etwa in jedem Präparate] die Geisseln ohne Weiteres gefärbt.)

Methoden, Geisselfäden an Bakterien zur Anschauung zu bringen, wurden zuerst (1877) von R. Koch² angegeben. Koch wies diese Gebilde zunächst an einigen Spirillen- und Bacillenarten nach, die, am Deckglase angetrocknet, ungefärbt und ohne Zusatz einer Einschlussmasse bei bestimmter Beleuchtung die Geisselfäden sehr deutlich erkennen liessen. Durch eigene Versuche habe ich mich davon überzeugt, dass es bei solchen Bakterienarten, welche nicht zu zarte, sondern relativ kräftige Geisseln besitzen, ein Leichtes ist, die letzteren im ungefärbten Präparate zur Anschauung zu bringen. Die in Wasser suspendierten Bakterien werden in dünnster Schicht auf

¹ Vergl. z. B. die Arbeiten von P. Ernst (Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 1 ff.), von Ficker (Hyg. Rundschau. 1902. p. 1131; Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 175, 197). Ficker verfährt so, dass er eine dünne milchsaure Methylenblaulösung (Methylenblau med. pur. Höchst 1, Wasser 10 000, dazu Acid. lact. pur. 2%, d. h. 2 ccm auf 100 ccm Farblösung) mit der zwischen Objektträger und Deckglas disponierten Bakterienaufschwemmung in Berührung bringt (Durchsaugen der Lösung mit Hilfe von Fliesspapier, welches an den Deckglasrand gebracht wird).

² R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1877. p. 404, 416—417.

dem Deckglase ausgebreitet; man lässt die ausgebreitete Wasserschicht verdunsten und befestigt das Deckglas dann so auf einem Objektträger, dass es, die Bakterien-schicht nach unten gekehrt, mit seinem Rande auf einem Rähmchen von dünnem glatten Schreibpapier ruht, welches mit dem Objektträger sowohl wie mit dem Deckglas durch Kanadabalsam verbunden wird. (Auch hohle Objektträger lassen sich zur Herstellung solcher Präparate benutzen; das Deckglas wird hier mittels Kanadabalsams so auf dem Objektträger befestigt, dass es die Höhlung deckt.) So stellt man sich leicht Dauerpräparate her, bei denen das am Deckglase haftende Bakterienmaterial in einer (nach aussen hin abgeschlossenen) Luftschicht eingeschlossen ist. Bei Anwendung von Ölimmersion, Abbeschem Kondensor und mittelweiter Blende sieht man dann bei passendem Material (siehe oben) ohne Weiteres die Geisselfäden. Ein Beispiel zeigt Fig. 13 auf Taf. III. Das Präparat, aus faulemdem Strohinfus hergestellt, zeigt *Spirillum Undula* und grosse Bacillen mit Geisselfäden bei 1000facher Vergrösserung.

Einschalten möchte ich hier, dass es mir¹ — bei sehr grossen Spirillen mit sehr kräftigen Geisseln — mehrmals gelungen ist, die letzteren im hängenden Wassertropfen zu sehen. Diese Beobachtung, welche, soviel mir bekannt, von anderer Seite bisher nicht gemacht worden ist, zeigt, dass die Substanz der Geisselfäden bei den in Frage kommenden Arten ein Lichtbrechungsvermögen besitzt, welches das des Wassers erheblich übertrifft. Im Allgemeinen sind die Geisselfäden — selbst bei kräftiger Ausbildung — bei der Beobachtung des Materials im hängenden Tropfen unsichtbar; ohne Zweifel deshalb, weil sie sich in ihrem Brechungsvermögen von dem Wasser meist nur ganz unerheblich unterscheiden.

Eine Methode, Geisselfäden zu färben, wurde ebenfalls zuerst von R. Koch² ermittelt. Die Färbung gelang mit gesättigter wässriger Lösung von *Extractum campechianum*; mit Anilinfarben färbten sich die Geisselfäden nicht (cf. oben p. 132).

Immerhin hat man mit Hülfe der von Koch angegebenen Methoden nur bei wenigen Arten beweglicher Bakterien Geisselfäden nachzuweisen vermocht.

Im Jahre 1889 ist dann von Loeffler³ ein Verfahren gefunden worden, welches die Geisseln der Färbung mit Anilinfarben

¹ C. Günther. 3. Aufl. dieses Buches. 1893. p. 74.

² R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1877. p. 419.

³ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. No. 8/9.

ganz allgemein zugänglich gemacht und eine ganz universelle Darstellbarkeit dieser Gebilde ermöglicht hat. Loeffler behandelt die Trockenpräparate zunächst mit einer Beize; dadurch werden die Geisseln befähigt, Anilinfarbstoffe aufzunehmen. (Die Beize stellte sich Loeffler ursprünglich auf die Weise her, dass er 10 ccm 20 proc. Tanninlösung mit so viel Tropfen wässriger Ferrosulfatlösung versetzte, dass die Flüssigkeit schwarzviolett wurde; zu dieser Flüssigkeit wurden 3 — 4 ccm eines Campecheholzdekokts [1 Holz, 8 Wasser] zugefügt.)

Später (1890) hat Loeffler¹ sein Geisselfärbungsverfahren noch verbessert. Dasselbe gestaltet sich in dieser verbesserten Form folgendermassen: Das Bakterienmaterial wird, möglichst frei von schleimigen oder eiweisshaltigen Beimengungen und möglichst frei von anhaftender Gelatine, mit Hülfe eines Tröpfchens reinen Wassers in recht dünner Schicht mittels des Platindrahtes auf dem absolut sauberen (namentlich absolut fettfrei gemachten; cf. oben p. 95) Deckglase ausgebreitet. Man lässt die Schicht lufttrocken werden und fixiert das Präparat in der gewöhnlichen Weise, indem man es drei Mal durch die Flamme zieht (p. 110). Zu starkes Erhitzen hat man hierbei sorgfältig zu vermeiden. Darauf filtriert man auf das mit einer Pincette horizontal gehaltene Deckglas so viel einer (weiterhin noch zu besprechenden) Beizflüssigkeit auf, dass das ganze Gläschen davon bedeckt ist, und lässt diese Flüssigkeit kurze Zeit ($\frac{1}{2}$ bis 1 Minute) auf das Bakterienmaterial einwirken. Diese Einwirkung geschieht zweckmässig unter mässiger Erwärmung: Man hält das Deckglas in einiger Entfernung über die Flamme, bis die Flüssigkeit schwach zu dampfen beginnt. Hierbei hat man sich vor zu starker Erhitzung der Beize auf das Sorgfältigste zu hüten, weil sonst die Präparate unweigerlich verdorben werden. Nach der Einwirkung der Beize spült man mit reinem Wasser (am besten unter dem dünnen Strahle der Wasserleitung) das Deckgläschen sorgfältigst ab. Nun bläst man das an der Schicht noch anhaftende Wasser herunter (cf. p. 116) und trocknet das Gläschen in der gewöhnlichen Weise, als ob man es in Balsam einschliessen wollte. Darauf fasst man das Gläschen wiederum mit der Pincette und bringt einige Tropfen einer passenden (vergl. weiter unten) Farblösung auf die zu färbende Schicht. Es folgt leichte Erwärmung über der Flamme (bis die Farblösung Dämpfe zu entwickeln beginnt); dann bricht man die Erwärmung ab, spült nach mehreren Minuten die Farbflüssigkeit mit

¹ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. No. 20.

Wasser sorgfältig herunter, trocknet das Präparat in gewohnter Weise und schliesst es in Xylolbalsam ein.

Zur Herstellung der Beize löst man (unter Erwärmen) 2 g Tannin in 8 ccm Wasser und setzt der Lösung 5 ccm einer kalt gesättigten wässerigen Ferrosulfat- (Eisenvitriol-) Lösung und 1 ccm einer gesättigten alkoholischen Fuchsinlösung hinzu. Nach dem Umschütteln ist die Beizflüssigkeit ohne Weiteres gebrauchsfähig, und sie hält sich dann Wochen und Monate lang in diesem gebrauchsfähigen Zustande. (Loeffler hat angegeben, dass die so bereitete Beize wohl für manche Bakterienarten ohne Weiteres zu gebrauchen sei, dass aber die meisten Arten noch eines Zusatzes zur Beize bedürften, der die chemische Reaktion der letzteren verändert: einzelne Arten erforderten eine sauer reagierende Beize, andere eine alkalisch reagierende, damit ihre Geisseln fähig würden Anilinfarbstoffe aufzunehmen. Ich habe mich von der Stichhaltigkeit dieser Forderung nicht überzeugen können. Es scheint mir auf die Reaktion der Beize nicht in der von Loeffler ausgesprochenen Weise anzukommen. An den nach Loeffler so ausserordentlich empfindlichen Typhusbacillen z. B., behufs deren Geisselfärbung ein ganz bestimmter, tropfenweise abgestimmter Zusatz von 1 proc. Natronlauge zur Beize notwendig sein sollte, gelang es mir¹ ohne Weiteres mit einer durch Schwefelsäure kräftig angesäuerten Beize die Geisseln darzustellen. Auch Luksch² hat diese Erfahrung gemacht. Offenbar kommt es zum Gelingen der Geisselfärbung im Allgemeinen auf andere Dinge viel mehr an als auf die Reaktion der Beize. Siehe weiter unten.)

(An dieser Stelle möge erwähnt werden, dass Bunge³ die Loefflersche Beize in folgender Weise modificiert hat: Er vermischt 3 Teile gesättigter wässriger Tanninlösung mit 1 Teil einer wässrigen Verdünnung [1:20] von Liquor ferri sesquichlor. Zu je 10 ccm der Mischung gibt er 1 ccm einer gesättigten wässrigen Fuchsinlösung. Zu einem kleinen Quantum der [einige Tage alten] Flüssigkeit werden einige Tropfen Wasserstoffsuperoxydlösung gegeben bis zur Rotbraunfärbung. Die so fertig gestellte Beize wird gut umgeschüttelt und dann auf die Präparate filtriert.)

Damit die Geisselfärbung nach der oben geschilderten Methode gelingt, hat man noch eine Reihe von wesentlichen Punkten zu beachten. Der wichtigste, allerwesentlichste Punkt, auf den es zum Ge-

¹ C. Günther. 3. Aufl. dieses Buches. 1893. p. 76.

² Luksch. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 430.

³ Bunge. Fortschr. d. Med. 1894. No. 12, 17, 24. (Arbeit aus dem Eberth'schen Institut.)

lingen der Geisselfärbung ankommt, ist die passende Beschaffenheit des Bakterienmaterials. Wenn wir eine eigenbewegliche Bakterienart kultivieren und die Kultur in verschiedenen Stadien ihres Wachstums untersuchen, so finden wir durchgehend, dass die Bakterienzellen, so lange die Kultur noch sehr jung ist, mehr oder weniger lebhaft Eigenbewegung zeigen, und dass mit zunehmendem Alter der Kultur diese Eigenbewegung allmählich träger wird. Ferner bemerkt man, dass in der ganz jungen Kultur die Eigenbewegung ein Attribut aller oder der meisten Zellen ist, während bei dem Älterwerden der Kultur allmählich immer mehr und mehr Zellen die Eigenbeweglichkeit verlieren, und dann nur noch hier und da einzelne Zellen diese Eigenbewegung darbieten. Schliesslich kommt dann ein Zeitpunkt, wo die Eigenbewegung überhaupt völlig erloschen ist. Das braucht aber durchaus noch nicht zu bedeuten, dass die Kultur abgestorben ist. Ohne Zweifel handelt es sich hier nur um die ersten Zeichen der Degeneration; eine Übertragung auf frischen Nährboden hat in diesem Zeitpunkte gewöhnlich wieder die Entwicklung einer frischen, lebenskräftigen, eigenbeweglichen Kultur zur Folge. Für das praktische Vorgehen bei der Herstellung eines Geisselpräparates ergibt sich aus dem Vorhergehenden, dass es ausserordentlich darauf ankommt, in welchem Zeitpunkte eine bestimmte Kultur zur Präparation verwendet wird. Denn wir werden nur dann erwarten dürfen, im mikroskopischen Präparate die Geisselfäden gut zu Gesicht zu bekommen, wenn dieselben überhaupt in lebenskräftigem Zustande vorhanden sind. Bestimmte allgemeine Vorschriften lassen sich bezüglich des für die Präparation passenden Zeitpunktes nicht geben; denn die eine Bakterienart wächst (*ceteris paribus*) schneller als die andere; bei der ersteren werden degenerative Zustände also auch früher eintreten als bei der letzteren. Es gibt aber ein sehr einfaches Mittel, sich davon zu überzeugen, ob eine vorliegende Kultur momentan für die Präparation der Geisselfäden geeignet ist, d. h. ob sie gerade jetzt lebenskräftige Geisseln aufweist: die Untersuchung des Materials im hängenden Tropfen. Finden wir hierbei die Bakterien in frischer, lebendiger Bewegung, so ist das ein Zeichen dafür, dass lebenskräftige Geisseln vorhanden sind; ist die Bewegung eine matte und träge, so sind bereits degenerative Zustände vorhanden, und wir werden uns in solchem Falle von der Geisselfärbung weniger Erfolg versprechen dürfen (in Ausnahmefällen kommen allerdings auch an degenerierten Zellen gut darstellbare Geisseln vor). Im Allgemeinen eignen sich, wie aus dem Gesagten hervorgeht, möglichst junge Kulturen relativ am besten für die Darstellung der Geisselfäden. Man wird natürlich stets berücksichtigen

müssen, dass die verschiedenen Stellen einer und derselben vorliegenden Kultur (z. B. Oberflächen-Agarkultur) sich bezüglich der Qualität des Bakterienmaterials durchaus nicht gleich zu verhalten brauchen, und es wird also in jedem Falle zweckmässig sein, dieselbe Stelle der Kultur zur Geisseldarstellung zu benutzen, welche das im hängenden Tropfen geprüfte und dort als zweckmässig erkannte Material lieferte. — Ferner ist, wie ich¹ gefunden habe, auch die Qualität des zur Herstellung der Kultur benutzten Nährbodens, speciell das Alter desselben, nicht gleichgültig: Je älter der Nährboden, d. h. je mehr eingetrocknet derselbe ist, desto weniger energisch ist (*ceteris paribus*) das Wachstum der darauf ausgesäeten Bakterien, desto weniger lebenskräftig verhalten sich die einzelnen Individuen. Die zu benutzenden Nährböden sollen also möglichst frisch hergestellt sein.

Ein zweiter wichtiger Punkt, auf den übrigens Loeffler gleich von Anfang an hingewiesen hat, ist der, dass das Bakterienmaterial in möglichst dünner Schicht und in möglichst reinem Zustande auf dem Deckglase ausgebreitet wird. Anhaftende schleimige oder eiweissartige Beimengungen, anhaftende Gelatine etc. färben sich stets mit und machen dadurch die Präparate unbrauchbar. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich gewöhnlich nicht, das Material aus Gelatinekulturen zu nehmen. Auch Bouillonkulturen sind nicht zu gebrauchen, wenn man saubere Präparate haben will. Dagegen eignen sich vortrefflich Agar-Oberflächenkulturen; das Material lässt sich von diesen leicht ohne Verletzung des Nährbodens entnehmen, und man bekommt hier die Bakterienzellen so rein, wie es überhaupt möglich ist.

Was die Wahl der Farblösung angeht, die man nach der Beizung des Materials anzuwenden hat, so ist im Allgemeinen zu sagen, dass sich unsere kernfärbenden Anilinfarbstoffe sämtlich zur Geisselfärbung benutzen lassen, und dass auch alle Lösungen dieser Farbstoffe, die man sonst für die Zwecke der Kern- (resp. Bakterien-) Färbung anwendet (cf. hinten Abschnitt IV, 5), zum Zwecke der Geisselfärbung zu gebrauchen sind. Man wird natürlich in jedem Falle, wenn man zwischen zwei Farblösungen zu wählen hat, der intensiver färbenden den Vorzug geben. Loeffler hat als besonders geeignet für den vorliegenden Zweck gesättigte Lösungen der Violette (cf. p. 113) oder des Fuchsins in Anilinwasser empfohlen. (Die Darstellung des Anilinwassers ist weiter unten in Abschnitt IV, 5 beschrieben. Zu 100 ccm Anilinwasser gibt man 4—5 g des gepulverten Farb-

¹ C. Günther. 4. Aufl. dieses Buches. 1895. p. 83.

stoffes. Man schüttelt dann öfters um und erhält so in kurzer Zeit die gewünschte Farblösung. Eventuell kann man zu der letzteren noch eine geringe Menge Natronlauge [1:1000] zufügen.) Beim Gebrauche werden diese Lösungen, da sie dazu neigen, „Farbstoffniederschläge“ (cf. oben p. 114) auf die Präparate ausfallen zu lassen, auf die letzteren auffiltrierte.

Ich¹ finde, dass sich auch die gewöhnlichen wässerig-alkoholischen Farbstofflösungen (cf. oben p. 113) vortrefflich für die Färbung der Geisselfäden eignen. Die besten Resultate bekam ich stets mit der mit Fuchsin hergestellten Lösung. (Das Fuchsin [krystallisiertes salzsaures Rosanilin] ist ein sehr reiner, stets in derselben gleichmässigen Beschaffenheit im Handel zu habender Farbstoff. Anders verhalten sich z. B. die Violette, welche in den verschiedensten Sorten vorkommen; ich habe gelegentlich Proben angetroffen, bei deren Anwendung gute Geisselfärbung überhaupt nicht zu bekommen war.)

Fassen wir das über die Loefflersche Geisselfärbung Gesagte in der Form eines kurzen Receptes zusammen, so würde sich die Herstellung eines Geisselpräparates in folgender Weise gestalten:

1) Das event. zu benutzende Material (welches am besten von ganz jungen Agar-Oberflächenkulturen, die auf frisch hergestelltem Nährboden angelegt wurden, entnommen wird) wird im hängenden Tropfen geprüft. (Gewöhnlich nur im Falle vorhandener lebhafter Beweglichkeit der Bakterienzellen eignet sich dasselbe für die Geisselfärbung.)

2) Das bei der Untersuchung im hängenden Tropfen als geeignet befundene Material (von derselben Stelle der Kultur entnommen, von welcher das Material im hängenden Tropfen stammte) wird in möglichst dünner Schicht und in möglichst reinem Zustande (cf. oben p. 137) auf dem absolut sauberen Deckglase (cf. oben p. 95) ausgebreitet. Man kann hierzu, falls es sich um eine Agarreinkultur handelt, so vorgehen, dass man auf das Deckglas mit Hilfe des Platindrahtes oder der Platinöse zunächst ein kleines Tröpfchen frischen, reinen Leitungswassers gibt. In das Tröpfchen hinein tupft man (unter einmaliger kurzer Berührung) die Spitze des mit dem Bakterienmaterial versehenen Platindrahtes. Man glüht den am Drahte hängen gebliebenen Bakterienüberschuss aus; lässt den Draht erkalten und benutzt ihn dann zum Ausbreiten der Bakteriensuspension auf dem Deckglase (cf.

¹ C. Günther. 4. Aufl. dieses Buches. 1895. p. 84.

oben p. 108). Sehr zweckmässig ist auch das Verfahren von Bowhill¹, welcher von der Bakterienkultur zunächst eine dünne Aufschwemmung mit Wasser im Reagensglase herstellt, die letztere 5 Minuten stehen lässt und dann von ihrer Oberfläche das Material für das Geisselpräparat entnimmt. — Handelt es sich nicht um Reinkulturen, sondern um bakterienhaltige Infuse, die man präparieren will, so ist die Verdünnung des Materials mit Wasser gewöhnlich überflüssig.

3) Man lässt das Material antrocknen und fixiert das Präparat, indem man es (unter Vermeidung zu starker Erhitzung [cf. oben p. 134]) drei Mal durch die Flamme zieht.

4) Man filtriert einige Tropfen der Loefflerschen Beize (cf. oben p. 135) auf das horizontal gehaltene Deckglaspräparat und lässt die Beize $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute einwirken. Schwache Erwärmung ist hierbei zweckmässig, stärkere event. schädlich (cf. p. 134).

5) Man spült die Beize, am besten mit dem dünnen Strahle der Wasserleitung, sorgfältig ab und trocknet das Präparat in der gewöhnlichen Weise durch Abblasen etc. (cf. oben p. 116).

6) Entweder: Man filtriert einige Tropfen einer gesättigten Lösung von Violett oder Fuchsin in Anilinwasser (cf. oben p. 137) auf das horizontal gehaltene Deckglaspräparat.

oder: Man gibt mit Hülfe der Pipette (ohne Filtration) einige Tropfen einer wässrig-alkoholischen Fuchsinlösung (cf. p. 138) auf das Deckglas

und erwärmt das letztere dann über einer Flamme mässig bis zu beginnender Dampfbildung. Man lässt die warme Farblösung noch c. 1 Minute einwirken und spült sie dann mit Wasser sorgfältig ab.

7) Man trocknet das Präparat schnell und schliesst es in Xylolbalsam ein.

Nach der geschilderten Methode sind die Präparate gefärbt, welche den Photogrammen Taf. III, Fig. 14 (*Spirillum Undula* mit Geisselbüscheln), Taf. III, Fig. 15 (*Vibrio Rugula* mit Geisselbüscheln), Taf. III, Fig. 16 (*Spirillum serpens* mit Geisselbüscheln), Taf. III, Fig. 17 (grosse Vibrionen mit Geisseln), Taf. III, Fig. 18 (grosse Bacillen mit Geisselbüscheln), Taf. IV, Fig. 19 (Trommelschlägerbacillen mit Geisseln), Taf. IV, Fig. 20 (*Proteus vulgaris* mit Geisseln), Taf. IV, Fig. 21 (Bewegliche Sarcine mit Geisseln), Taf. VIII, Fig. 44 (Rauschbrandbacillen mit Geisseln), Taf. IX, Fig. 50 (*Typhusbacillen* mit Geisseln), Taf. IX, Fig. 53 (*Bacterium coli commune* mit Geisseln), Taf. XI, Fig. 61 und 62 (Cholera-vibrionen mit Geisseln) zu Grunde liegen.

¹ Bowhill. Hyg. Rundschau. 1898. p. 11.

Zu bemerken ist, dass die geschilderte Loefflersche Geisselfärbungsmethode, wenn man auch alle von uns erörterten Kautelen berücksichtigt, sich in der Praxis immerhin als ein *difficiles*, in den Resultaten nicht ganz sicheres Verfahren darstellt. Vor Allem gelingt es nur ganz ausnahmsweise, ein Präparat so herzustellen, dass alle einzelnen Stellen desselben das durchmusternde Auge befriedigen; auf der anderen Seite ist es allerdings ebenfalls eine Seltenheit, dass ein sorgfältig hergestelltes Präparat gar keine „guten Stellen“ enthält.

Die Loefflersche Geisselfärbungsmethode färbt nicht nur die Geisseln der Bakterien und ihren Protoplasmakörper, sondern sie färbt überhaupt die gesamte Bakterienzelle in allen ihren einzelnen Teilen. Während bei der gewöhnlichen Behandlung der Präparate mit basischen Anilinfarbstoffen nur der Protoplasmakörper der Bakterienzelle gefärbt wird, die Hülle nur in seltenen Fällen ganz leichte Färbung annimmt, so tingiert sich bei der Behandlung mit der Loefflerschen Methode stets auch die Hülle der Bakterienzelle, und zwar meist (aber nicht immer) in gleich intensiver Weise wie der Protoplasmakörper. Ist bei einem bestimmten Bakterienmaterial die Färbung von Hülle und Protoplasmakörper gleich intensiv ausgefallen, so resultieren für das Auge dickere Bakterienzellen, als sie erhalten werden, wenn das Material mit den einfachen, gewöhnlichen Färbungsmethoden behandelt wird. Eine Illustration des Gesagten gibt ein Vergleich der Figuren 49 und 50 auf Taf. IX. In Fig. 49 haben wir Typhusbacillen, welche einfach mit Fuchsin gefärbt sind. Hier ist also nur der Protoplasmakörper der einzelnen Zellen gefärbt. In Fig. 50 haben wir dieselben Organismen, nach der Loefflerschen Geisselfärbungsmethode behandelt; hier ist die Hülle mitgefärbt. Dieselben Organismen erscheinen in Fig. 50 also dicker als in Fig. 49.

Häufig findet man aber, dass die Hülle der Bakterienzellen bei der Loefflerschen Geisselfärbungsbehandlung sich nicht mit gleicher Intensität wie der Protoplasmakörper, sondern erheblich schwächer färbt. Man erhält in solchen Fällen oft ausserordentlich schöne, die Hülle von dem Protoplasmakörper der Bakterienzelle differenzierende, Bilder. Eine Illustration hierfür gibt Fig. 62 auf Taf. XI; hier ist ein nach der Loefflerschen Methode hergestelltes Präparat von Cholera vibrios wiedergegeben, auf welchem die Hülle der Zellen von dem Protoplasmakörper deutlich differenziert ist. Dieses Präparat zeigt auch deutlich, dass die Geisselfäden nicht von dem Protoplasmakörper, sondern von der Hülle ihren Ursprung nehmen. Der Erste, welcher über Differenzierungen von Protoplasmakörper und

Hülle mit Hilfe der Loefflerschen Methode berichtet hat, war Zettnow¹ (1891). Weiterhin hat dann namentlich Bunge² derartige Beobachtungen publiziert.

Über die Gründe, weshalb bei der Anwendung der Loefflerschen Methode Protoplasmakörper und Hülle sich meist gleich intensiv färben, während in anderen Fällen eine färberische Differenzierung dieser Bestandteile der Bakterienzelle herauskommt, wissen wir nichts Näheres.

Die Loefflersche Geisselfärbungsmethode ist mannichfach modifiziert worden, und mit allen diesen Modifikationen lassen sich, wie mit der Originalmethode, gute Resultate erhalten. Auch die modifizierten Verfahren aber stellen, wie die ursprüngliche Methode (cf. p. 140), difficile Prozeduren dar; das Resultat bei der Herstellung eines Geisselpräparates wird stets durch eine grosse Reihe von Momenten beeinflusst, die wir ohne Zweifel nur zum Teil beherrschen.

Ausser der bereits oben (p. 135) erwähnten Bungeschen Modifikation seien noch die folgenden genannt. Pepppler³ verwendet eine Chromsäuretanninbeize, welche er auf das auf dem Objektträger ausgestrichene Präparat einwirken lässt, und färbt mit Karbolgentianaviolettlösung. Bowhill⁴, der bereits oben (p. 139) citiert wurde, verwendet eine Tannin-Orceinbeize, mit welcher er in einem Tempo die Präparate gleichzeitig beizt und färbt. Das letztere Princip (Zusammenziehung der Beizung und Färbung in ein Tempo) verwenden auch die von Mc Crorie⁵ sowie von de' Rossi⁶ angegebenen Verfahren.

Eine von der Loefflerschen im Princip verschiedene Methode der Darstellung der Geisselfäden hat (1893) van Ermengem⁷ angegeben. Diese Methode behandelt das Material zunächst mit einer Beize, welche Osmiumsäure und Tannin enthält („Bain fixateur“), dann, nach Spülung mit Wasser und Alkohol, mit schwacher Silbernitrat-

¹ Zettnow. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1891. p. 689. (Mit Photogrammen, die allerdings die in Rede stehende Erscheinung nicht allzu deutlich zeigen.)

² Bunge. Fortschr. d. Med. 1894. p. 666. (Mit Zeichnungen.)

³ Pepppler. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 345 ff.

⁴ Bowhill. Hyg. Rundschau. 1898. p. 105.

⁵ Mc Crorie. Brit. med. Journ. 1898.

⁶ de' Rossi. Arch. per le sc. med. vol. 24. 1900. p. 297 ff.; Rivista d'ig. e san. pubbl. 1902; Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 572 ff.

⁷ van Ermengem. Travaux du laboratoire d'hygiène et de bactériol. de l'Université de Gand. t. 1. 1893. — Ausführlich ref. Centr. f. Bakt. Bd. 15. p. 969 und Baumgartens Jahresber. 1893. p. 652.

lösung („Bain sensibilisateur“), darauf, ohne vorherige Abspülung, mit einer Lösung von Gallussäure, Tannin und Kaliumacetat („Bain réducteur et renforçateur“), endlich wiederum mit Silbernitratlösung; schliesslich werden die Präparate abgespült, getrocknet und in Balsam eingeschlossen. Die Geisseln färben sich bei dieser Behandlung dunkelbraun. (Nähere Details siehe an der citierten Stelle. Vergl. auch die Bemerkungen von Kuntze¹.) Ebenfalls mit der Anwendung von Silberlösungen arbeiten die von Welcke² und von Zettnow³ angegebenen Verfahren. Zettnow verwendet eine Antimonbeize, behandelt die Präparate dann mit einer Lösung von Silbersulfat in wässriger Äthylaminlösung, darauf mit Gold- oder Quecksilberchlorid und schliesslich mit Soda-Pyrogallussäurelösung.

Nicht mit Geisselfäden darf man gewisse fädige Bildungen wechseln, die man gelegentlich in Bakterientrockenpräparaten bemerkt, und die sowohl in Präparaten auftreten, welche mit Geisselfärbungsmethoden behandelt sind, wie auch in solchen, die in einfacher Weise mit einer der gewöhnlichen Farbstofflösungen gefärbt wurden. Diese Fadenbildungen treten bei Ausstrichen von Kulturen schleimigen Charakters auf, d. h. bei solchen, in denen die schleimige Beschaffenheit der äusseren Teile der Hüllen der Bakterienzellen (cf. p. 10) besonders ausgesprochen ist. Ein Beispiel hierfür zeigt Fig. 22 auf Taf. IV; das mit einfacher Fuchsinfärbung behandelte Präparat einer Kultur des *Staphylococcus cereus albus* zeigt die Schleimfäden, die sich beim Ausstrich bildeten, deutlich. Hierher gehören wahrscheinlich auch die von Catiano⁴ (1896) beschriebenen Fadenbildungen.

4. Beobachtung der Bakterien in Schnitten. Allgemeines über Schnittbehandlung.

Will man Bakterien in Schnitten tierischen Gewebes zur Darstellung bringen, so werden die Schnitte am besten gewissen Methoden der Färbung unterworfen. Wie wir sehen werden, gelingt es so stets, im Gewebe vorhandene Bakterien nachzuweisen. Ungefärbt lassen sich die Bakterien in Schnitten nur sehr schwer nach-

¹ Kuntze. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 555 ff.

² Welcke. Arch. f. klin. Chir. Bd. 59. 1899.

³ Zettnow. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 95 ff.; ebenda Bd. 31. 1899. p. 283 ff.

⁴ Catiano. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 7. 1896. p. 537 ff.; Photographie dort Taf. XVII.

weisen. Die Bakterien sind im natürlichen Zustande ebenso ungefärbt wie die Gewebsteile; durch die Kontouren der letzteren werden die Kontouren der Bakterien verdeckt, und es gelingt, auch bei den grössten Formen, nie, in einem ungefärbten Schnitte Bakterien zu sehen, ohne dass derselbe eingreifenden Prozeduren durch Einwirkung besonderer Reagentien unterworfen wird. Die Bakterien sind nun im Gegensatz zu dem tierischen Gewebe durch eine erhebliche Resistenz gegen Säuren und Alkalien ausgezeichnet, und man kann daher dadurch, dass man die Schnitte mit derartigen Reagentien behandelt, d. h. dass man die Gewebsteile mehr oder weniger zerstört, Bakterien zu sehen bekommen. Am besten eignet sich als Reagens verdünnte Kalilauge, in der der Schnitt (unter dem Deckglase) stark erwärmt wird. Die Gewebsteile werden hierbei zerstört, die Bakterien treten hervor. Immerhin sind diese Manipulationen umständlich und führen doch nur sehr bedingungsweise zu einem Resultat. Man kann auf solche Weise wohl grosse Formen (z. B. Milzbrandbacillen) sichtbar machen, auch grosse zusammenhängende Mikrokokkenhaufen zur Darstellung bringen; aber „manche, namentlich sehr kleine Bakterien werden durch diese Reagentien ebenso zerstört oder verändert wie die tierischen Gewebe, und auch in letzteren finden sich oft unbestimmbare Körnchen, die durch Säuren und Alkalien nicht beseitigt werden“ (R. Koch¹). Ausserdem macht die bei den genannten Prozeduren unvermeidliche Schädigung des Gewebes eine Beurteilung der Lageverhältnisse der Bakterien im Gewebe vollständig unmöglich.

Man wird daher, wenn es sich um den Nachweis von Bakterien in Schnitten handelt, stets die Färbung der Bakterien in Anwendung bringen müssen.

Die Schnitte stellt man sich am besten mit Hülfe des Mikrotoms (cf. p. 96) her. Um die Organe in schnittfähige Konsistenz zu bringen, überträgt man dieselben, am besten in nicht zu grossen Stücken, aus der Leiche etc. direkt in absoluten Alkohol, welcher fast ausschliesslich zur Härtung für unsere Zwecke benutzt wird. Der absolute Alkohol ist ein ausserordentlich wassergieriger, hygroskopischer Körper. Er extrahiert aus den Organen das Wasser, bringt die Teile zum Schrumpfen und verleiht ihnen dabei eine derbere Konsistenz (härtet sie). Das extrahierte Wasser resp. der in der Umgebung der eingelegten Organstücke sich bildende wasserreiche Alkohol

¹ R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektions-Krankheiten. Leipzig. 1878. p. 29.

ist nun spezifisch erheblich schwerer als der absolute Alkohol und sinkt infolgedessen in dem Härungsgefässe zu Boden. Um das zu härtende Stück dauernd unter dem Einflusse absoluten Alkohols zu belassen, muss man dasselbe also in die oberen Schichten des Alkohols placieren. Man hält es hier fest am besten durch schwimmende Korkstücke, an deren unterer Seite das zu härtende Stück mit Hülfe von Stecknadeln festgesteckt wird, oder man bringt in die unteren Partien des Alkohols resp. auf den Boden des Gefässes zunächst einen grösseren Bausch Fliesspapier, auf welchem dann das zu härtende Stück ruht.

Vor der Alkoholbehandlung kann das Organmaterial (in kleinen Stücken) zum Zwecke der besseren Konservierung der Gewebsstrukturen vorteilhaft der Einwirkung einer 4- bis 10proc. Formaldehydlösung (käufliches Formalin, von welchem 1 Teil mit 10 bis 4 Teilen Wasser verdünnt wird) auf 12—24 Stunden ausgesetzt werden.¹

(Unter Umständen kann man auch ohne vorhergehende Alkoholhärtung Mikrotomschnitte herstellen, die sich für nachfolgende Färbungsbehandlung eignen. So gewinnt W. D. Miller² aus frischen erkrankten Zahnpulpen Schnitte mit Hülfe des Gefriermikrotoms. [Hierbei lässt Miller³ die Pulpen in wässriger Lösung von Gummi arabicum anstatt in Wasser anfrieren; die Gummilösung gefriert zu einer weniger harten Masse.] Die einzelnen, zarten Schnitte werden, auf einem 6—8 mm dicken Glasstabe ruhend, zunächst in 30 proc., dann in 50-, 70 proc., schliesslich in absoluten Alkohol gebracht und können dann, immer auf dem Glasstabe ruhend, beliebigen Färbungsverfahren unterworfen werden. — Übrigens eignet sich zur Vorbereitung für das Schneiden auf dem Gefriermikrotom die Fixierung des Organmaterials in der vorstehend angegebenen Weise mit Formalin [ohne folgende Alkoholbehandlung] vortrefflich.)

Ist das zu untersuchende Organ entwässert (gehärtet), so schneidet man sich kleine Stücke von etwa 5 mm Höhe und 1 qcm Grundfläche davon mit scharfem Messer ab, die nun auf die glatte

¹ Vergl. Schmorl, „Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden“. Leipzig. F. C. W. Vogel. 1897. p. 16. — Die Kaiserlingsche Methode der „Konservierung von Sammlungspräparaten mit Erhaltung der natürlichen Farben“ ist in Berl. klin. Wochenschr. 1896 (Berl. med. Gesellsch., 8. Juli 1896) veröffentlicht. Siehe auch Glage (Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 73 [Referat]).

² W. D. Miller. Verhandlungen der Deutschen Odontolog. Gesellsch. Bd. 6. 1894. — cf. auch Centr. f. Bakt. Bd. 16. p. 450.

³ Miller, Die Mikroorganismen der Mundhöhle. 2. Aufl. Leipzig. 1892. p. 158.

Querschnittfläche eines Flaschenkorkes aufgeklebt werden. Das Aufkleben geschieht bequem mit einer dicken wässerigen Lösung von Gummi arabicum. Man verfährt dabei so, dass man das aufzuklebende Stück zunächst etwa eine halbe Minute an der Luft liegen lässt, um den oberflächlich anhaftenden Alkohol verdunsten zu lassen, und dass man es dann mit der Pincette fasst und es mit einer der (getrockneten) Breitseiten in einen Tropfen der Gummilösung, welchen man auf der Korkfläche ausgebreitet hat, hineindrückt. Man giesst dann zunächst einige Tropfen Alkohol über das gesamte aufgeklebte Stück, welche an den Seiten desselben abfliessen und die äusseren Partien der hervorgequollenen Gummilösung durch Wasserentziehung erhärten. Dadurch wird es dann ermöglicht, den Kork in umgekehrter Lage (das aufgeklebte Stück nach unten) in ein Gefäss mit absolutem Alkohol zu übertragen, ohne dass das Stück sich vom Korne löst. In dem Alkohol wird dasselbe dann belassen, bis das Wasser aus allen Teilen der Gummilösung entfernt ist, was in zwei bis sechs Stunden der Fall ist. Dann ist zwischen dem aufgeklebten Stücke und dem Korne eine sehr feste, steinharte Verbindung hergestellt; und der Kork kann nun in der Klemme des Mikrotoms fest eingespannt werden, das aufgeklebte Stück kann (unter Benetzung des Messers mit absolutem Alkohol) geschnitten werden. Man hat hierbei darauf zu achten, dass die Schärfe des Messers nicht mit den harten Gummiteilen in Kollision gerät, da sie sonst leiden würde. Hervorgequollene Gummiteile müssen deshalb (mit einem Messer) vor dem Mikrotomieren entfernt werden. — Statt des Gummi arabicum kann auch Fischleim zur Aufklebung der Organstücke auf Kork genommen werden. — C. Fraenkel¹ empfiehlt zu dem Zwecke eine Mischung von 1 Gelatine, 2 Wasser, 4 Glycerin.

Will man dünne Objekte, die sich nicht zum Aufkleben eignen (z. B. Darm), mit dem Mikrotom zerlegen, so empfiehlt es sich, dieselben zwischen Stücken von gut gehärteter Amyloidleber zu placieren und mit diesen in die Klammer des Mikrotoms einzuspannen. Die Leber wird dann mit dem Darm etc. zugleich geschnitten.

Für Gewebe, welche Hohlräume enthalten und sich deshalb an und für sich weniger gut zum Zerlegen in zusammenhängende Schnitte eignen, kann man mit Vorteil die Schiefferdeckersche Celloidinmethode² anwenden. Man härtet zu dem Zwecke die kleinen, zurechtgeschnittenen Stücke erst gut in absolutem Alkohol

¹ C. Fraenkel, Grundriss der Bakterienkunde. 3. Aufl. 1890. p. 79.

² Schiefferdecker. Arch. f. Anat. 1882. p. 199.

und bringt sie dann aus dem letzteren in eine dicke Celloidinlösung (das Celloidin ist ein kolloidumähnlicher Körper, welcher sich in einer Mischung von Alkohol und Äther löst). Hier bleiben die Stücke einen bis mehrere Tage bis zur völligen Durchtränkung mit der Celloidinlösung. Sie werden dann mit der Pincette herausgenommen und, mit einer Schicht der dicken Lösung noch umhüllt, mit Hilfe der letzteren direkt auf die Korkfläche geklebt. Nach einigen Minuten kommt das Präparat mit dem Kork in 60 proc. Alkohol, in welchem es wieder einen bis mehrere Tage verbleibt. Hier nimmt das Celloidin und mit ihm das ganze Präparat Schnittkonsistenz an. Dann wird der Kork, wie oben angegeben, eingespannt, und das Präparat lässt sich nun mit dem Mikrotom (unter Benetzung des Messers mit 60 proc. Alkohol) sehr schön in zusammenhängende Schnitte zerlegen. Jeder der Schnitte ist von einem „Celloidinmantel“ umhüllt, die Hohlräume des Schnittes werden ebenfalls von Celloidin ausgefüllt. Das Celloidin bleibt dann während der folgenden Färbung etc. mit dem Schnitte in stetiger Verbindung. Das Celloidin färbt sich mit Anilinfarben.

Die Celloidinmethode lässt sich auch vortrefflich benutzen, wenn es darauf ankommt, Schnitte von Knochenmaterial herzustellen, das auf Bakterien untersucht werden soll. Solche Objekte müssen zunächst selbstverständlich entkalkt werden, z. B. durch länger dauernde Einlegung nach guter Fixierung und Härtung in Ebnersche Flüssigkeit.¹ Sind sie entkalkt, so werden sie zunächst mit Wasser ausgewaschen, dann für 24 Stunden in 60 proc. Alkohol, ebenso lange dann in absoluten Alkohol gelegt und schliesslich für mehrere Tage in dicke Celloidinlösung (siehe vorstehend) gebracht. Dann wird weiter, wie oben angegeben, verfahren.

Zum Herstellen feinsten Schnitte, die allerdings zum Zwecke der Untersuchung des Gewebes auf Bakterien kaum je nötig werden dürften, muss man die Organe in Paraffin einbetten. Es ist aber, um an den Paraffinschnitten eine Bakterienfärbung vornehmen zu können, durchaus notwendig, das Paraffin zunächst (durch Xylol) vollständig zu entfernen und die Schnitte dann durch Alkohol (zur Extrahierung des Xylols) gehen zu lassen. Nur in den seltensten Fällen dürfte aber, wie gesagt, die Anwendung der Paraffinmethode für unsere Zwecke nötig werden.

Dünner als 0,02 mm braucht man die Mikrotomschnitte für Bak-

¹ Die Zusammensetzung ist: Kalt gesättigte wässrige Kochsalzlösung 100 ccm, destill. Wasser 100 ccm, Salzsäure 4 ccm (citiert nach Schmorl, „Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden“. Leipzig. 1897. p. 23).

terienuntersuchungen nicht zu machen; derartige Schnitte lassen sich bei guter Härtung des Objektes und bei gutem Zustande des Messers stets erreichen. Aber auch mit dickeren Schnitten (0,03—0,05 mm) kann man oft noch auskommen. Während des Schneidens wird (bei den mit Gummi oder Gelatine aufgeklebten und bei den zwischen Amyloidleberstücken eingeklemmten Organen) das Mikrotommesser stets mit absolutem Alkohol befeuchtet erhalten. Die Schnitte werden mit einem Pinsel von der Klinge herunter genommen und in ein Schälchen mit absolutem Alkohol übertragen.

Um die Schnitte nun zu färben, bringt man sie zunächst auf kurze Zeit in Wasser, von da in die Farblösung. Als Farbflüssigkeiten kann man alle jene Flüssigkeiten verwenden, die wir oben (p. 113) zur Färbung des Trockenpräparates verwandt haben. Wir müssen nur stets darauf sehen, dass wir eine wässerige resp. stark wasserhaltige Flüssigkeit zur Anwendung bringen. Besonders zu empfehlen ist für Schnittpräparate die Loefflersche alkalische Methylenblaulösung¹, ein Gemisch von

30 ccm gesättigter alkoholischer Methylenblaulösung und
100 ccm wässriger Kalihydratlösung (1 : 10 000).

Die Loefflersche Methylenblaulösung ist, wie Methylenblaulösungen überhaupt (cf. oben p. 114), dadurch vor anderen Farbflüssigkeiten ausgezeichnet, dass sie ganz unbeschränkt haltbar und von ganz unveränderlicher Gebrauchsfähigkeit ist. Benutzt man (wässrig-alkoholische) Fuchsin- oder Violettlösungen zur Schnittfärbung, so hat man sorgfältig darauf zu achten, dass diese Lösungen mit Hilfe von destilliertem Wasser (cf. p. 114) hergestellt, und dass sie noch nicht zu alt, noch klar durchsichtig sind; denn sonst läuft man gelegentlich Gefahr, dass sich die Oberfläche des Schnittes mit Farbstoffniederschlägen bedeckt (cf. p. 114). Im Übrigen aber sind die genannten Lösungen ausgezeichnet für Schnittfärbungen zu verwenden.

Wenn man nun einen Schnitt aus einem tierischen Organ in eine der genannten Farbflüssigkeiten bringt und denselben nach einer Reihe von Minuten wieder herausnimmt und in Wasser abspült, so wird man in der Regel nichts weiter zu sehen bekommen als eine intensiv und gleichmässig gefärbte Masse, in der Details nicht oder kaum zu erkennen sind: das Gewebe hat sich zunächst in allen seinen Teilen mit dem Farbstoffe vollgesogen und beladen. Erst eine weitere Behandlung des Schnittes mit gewissen (weiterhin zu besprechenden)

¹ Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 439.

Flüssigkeiten, welche die Fähigkeit haben, den Farbstoff mehr oder weniger aus dem Schnitte zu extrahieren, lässt einzelne gefärbte Partien in dem Präparate vor anderen weniger gefärbten hervortreten. Lässt man solche Flüssigkeiten genügend lange Zeit auf den Schnitt einwirken, so würden sie allmählich eine vollständige Entfärbung des Schnittes zu Wege bringen. Lässt man sie aber nur kurze Zeit einwirken, überwacht man ihre Wirkung, so erhält man Präparate, in denen nur die Zellkerne und die (eventuell vorhandenen) Bakterien noch gefärbt sind, während die Intercellularsubstanz und auch das Zellprotoplasma wieder entfärbt sind.

Man findet so, dass die verschiedenen Bestandteile, aus denen sich das tierische Gewebe zusammensetzt, keine principiellen Unterschiede in dem Verhalten gegen die basischen Anilinfarbstoffe zeigen. Nicht der eine Bestandteil wird gefärbt, während der andere der Färbung widersteht; wohl aber bestehen quantitative Unterschiede in der Färbbarkeit der einzelnen Komponenten des Gewebes, die sich darin äussern, dass, bei einem bestimmten Grade der Einwirkung farbstoffextrahierender Flüssigkeiten, unter den ursprünglich gleichmässig gefärbten verschiedenen Bestandteilen der eine den aufgenommenen Farbstoff noch festhält, während ein anderer ihn vollständig oder beinahe vollständig wieder verloren hat. Man kann so die verschiedenen Gewebsbestandteile in eine Färbbarkeitsskala bringen, welche, wenn man mit denjenigen, die am leichtesten den Farbstoff wieder loslassen, beginnt, sich folgendermassen gestaltet:

Intercellularsubstanz,
Zellprotoplasma,
Zellkerne,
Bakterien (wenn sie vorhanden sind).

Die farbstoffextrahierenden Flüssigkeiten (als solche kommen besonders Säuren zur Verwendung) bezeichnet man als „Entfärbungsmittel“. Durch sie wird eine „Differenzierung“ herbeigeführt, d. h. einzelne Teile (Kerne, Bakterien) des Schnittes treten in isolierter Färbung vor anderen Teilen, die die Färbung verloren haben, hervor.

Ist der zuerst diffus gefärbte Schnitt genügend „entfärbt“, „differenziert“, so ist er eigentlich fertig; da wir ihn aber schliesslich in Kanadabalsam zur Konservierung einschliessen wollen, der Balsam sich aber mit irgendwie wasserhaltigen Flüssigkeiten nicht vermischen lässt, so muss zunächst aller und jeder Wassergehalt aus dem Schnitte entfernt werden; und dies geschieht durch Behandlung des Schnittes in absolutem Alkohol. Der Schnitt

macht also noch ein Mal eine Entwässerung oder Härtung durch. Aber auch mit Alkohol lässt sich Balsam nicht mischen. Wir müssen deshalb den Schnitt aus dem Alkohol in eine Flüssigkeit bringen, welche auf der einen Seite die Fähigkeit hat, sich mit Alkohol zu vermischen, auf der anderen Seite aber sich auch mit Kanadabalsam resp. dem von uns stets angewandten Xylol-Balsam (cf. p. 117) mischt.

Derartige Flüssigkeiten (auch „Aufhellungsmittel“ genannt) gibt es nun eine ganze Reihe. Besonders ölige Flüssigkeiten sind mit den gewünschten Eigenschaften ausgestattet. Am meisten verwandte man früher das Nelkenöl zu diesem Zwecke, aber auch Terpentinsel, Cedern-, Origanum-, Zimmet-, Bergamott-, Anis-Öl, Phenol, Anilin waren und sind hierzu im Gebrauch. Ich möchte für unsere Zwecke ganz ausschliesslich einen anderen, ebenfalls seit Langem gebräuchlichen, Körper empfehlen: das Xylol (cf. p. 117). Das Xylol ist ein Körper, der sich gegen mit basischen Anilinfarben gefärbte Kerne und Bakterien vollständig indifferent verhält und sich in dieser Hinsicht principiell von verschiedenen der oben genannten Flüssigkeiten, speciell auch von dem Nelkenöl, unterscheidet, und der ohne jeden Rückstand verdunstet und nicht verharzt und schmiert, wie es z. B. ebenfalls das Nelkenöl tut. Wir behandeln den gefärbten, dann „entfärbten“ und entwässerten Schnitt also mit Xylol.

Das Xylol ist eine Flüssigkeit, die nicht die geringsten Quantitäten Wasser aufzunehmen vermag; es mischt sich absolut nicht, in keinem Verhältnis, mit Wasser. Das Xylol unterscheidet sich in dieser Eigenschaft, die man (siehe weiter unten) bei der Technik der Schnittbehandlung zu berücksichtigen hat, principiell z. B. von dem Phenol und von dem Anilin. Die letzteren Körper haben die Fähigkeit, geringe Mengen Wassers aufzulösen, und von dieser ihrer Fähigkeit macht man gelegentlich in der mikroskopischen Technik Gebrauch (siehe z. B. die unten zu besprechende Gram-Weigertsche Methode).

Der in das Xylol hineingebrachte Schnitt durchtränkt sich mit demselben sehr schnell; er wird dann mit Hilfe eines Spatels auf die Mitte des gereinigten Objektträgers übertragen.

Nachdem das überschüssige Xylol von dem Schnitte durch vierfach zusammengefaltetes Fliesspapier, welches man in Berührung mit dem Schnitttrand gebracht hat, abgesogen ist, wird ein Tropfen Balsam (Xylol-Balsam; cf. p. 117) auf den Schnitt gebracht, auf diesen mit der Pincette (cf. p. 118) das Deckglas gelegt, unter welchem sich dann der Balsam ausbreitet. Wie beim Trockenpräparat, so wird man sich

natürlich auch hier aus den oben (p. 118) angeführten Gründen hüten müssen, zu viel des Balsams zu nehmen.

Will man eine genaue Vorschrift für die praktische Ausführung des geschilderten Verfahrens der Schnittfärbung und -Konservierung (welches übrigens im Principe mit dem alten Weigertschen Verfahren¹ völlig übereinstimmt) haben, so wird man eine solche in folgendem Schema finden:

Der Schnitt
wird aus
einem Uhr-
schälchen in
das andere
mit der Na-
del über-
tragen.

1. Übertragen der Schnitte aus Alkohol in Wasser für 1 Minute.
2. In eine passend zusammengesetzte (cf. p. 147) Farblösung 2—5 Minuten.
3. Wasser 5 Minuten.
4. Dünne Essigsäure (etwa 1:1000) 1 Minute. (Zur Herstellung der dünnen Essigsäure hält man sich zweckmässig eine etwa 5 proc. Essigsäurelösung vorrätig [5 Vol. Eisessig + 95 Vol. Wasser], von der man einige Tropfen auf ein Uhrschälchen mit Wasser gibt.)
5. Absoluter Alkohol (Schnitt gut ausbreiten!) $\frac{1}{2}$ Minute.
6. Absoluter Alkohol $\frac{1}{2}$ Minute.
7. Xylol $\frac{1}{2}$ Minute.
8. Übertragen auf den Objektträger mit dem Spatel.
9. Abtupfen mit Fliesspapier.
10. Aufbringen eines Tropfens Xylol-Balsam.
11. Auflegen des Deckglases (mit der Pincette).

Zu diesem Schema ist noch zu bemerken: Wir benutzen zur Aufnahme unserer Flüssigkeiten, in die die Schnitte kommen sollen, am besten Uhrschälchen (cf. oben p. 96). Dieselben kommen stets rein geputzt und trocken zur Anwendung. Die Schnitte übertragen wir stets mit der Nadel aus einer Flüssigkeit in die andere, nicht mit dem Spatel, weil wir möglichst wenig Flüssigkeit mit übertragen wollen. Erst wenn die Schnitte aus dem Xylol auf den Objektträger kommen sollen, benutzen wir den Spatel. Der stumpfwinklig gebogene Spatel (cf. oben p. 96) wird in der linken Hand gehalten und unter den in dem Xylol liegenden Schnitt flach hinuntergeführt; man nimmt hier die in der rechten Hand gehaltene Nadel zu Hülfe, mit welcher man den Schnitt auf die Spatelfläche hinaufschiebt. Indem man dann den Schnitt mit Hülfe der Nadel an dem Spatel etwas festdrückt, hebt man den Spatel horizontal, d. h. mit dem Schnitte und einer

¹ cf. C. Weigert, Virch. Arch. Bd. 84. 1881. p. 275 ff.

Quantität Xylol beladen (das man nicht abfliessen lässt), aus der Flüssigkeit heraus und legt ihn sofort auf den Objektträger; auf den letzteren zieht oder schiebt man nun mit Hülfe der Nadel den Schnitt von dem Spatel hinüber. Die mitübertragene Menge Xylol erleichtert ein glattes Hinübergleiten des Schnittes auf den Objektträger sehr. Bei dem folgenden Abtupfen des Xylols von dem Schnitte muss man darauf sehen, dass der Schnitt nicht etwa zu trocken wird, weil er sonst nach dem Einschlusse in Balsam Luftblasen einschliesst, die die Beobachtung sehr stören können. Es soll also nur der sichtbare flüssige Überschuss des Xylols mit dem Fliesspapier entfernt werden. Den Alkohol giesst man sich in seine Schälchen ein erst unmittelbar bevor man ihn gebraucht. Der Alkohol ist ein Entwässerungsmittel. Wir müssen ihn deshalb zum Gebrauche möglichst wasserfrei haben. Wenn man aber den Alkohol eingiesst und ihn erst in einer Viertelstunde benutzt, so hat man keinen Alkohol mehr, sondern ein Gemisch von Alkohol und Wasser, welches letztere der Alkohol aus der Luft angezogen hat, und welches vollständig genügt, um den Alkohol unfähig zu machen, die gewünschte Entwässerung herbeizuführen. Wenn wir aber den Schnitt in Xylol bringen wollen, so muss er zuvor wirklich völlig wasserfrei gemacht werden; ein Schnitt, der noch Spuren von Wasser enthält, scheidet dieses Wasser im Xylol sofort aus (cf. oben p. 149), und diese Wasserausscheidungen, welche dem Schnitt dann dauernd anhaften, machen das schönste Präparat oft unbrauchbar. Aus diesem Grunde habe ich in dem obigen Schema den Alkohol auch zwei Mal hinter einander angeführt: die Entwässerung soll vollständig sein.

Zum Gelingen einer guten Schnittfärbung ist es stets notwendig, dass die einzelnen Teile des Schnittes gleichmässig der Einwirkung der verschiedenen Flüssigkeiten ausgesetzt werden. Der Schnitt soll also sowohl in der Farblösung wie in den übrigen Flüssigkeiten möglichst glatt, ohne Falten zu schlagen, liegen. Denn jede Falte bedingt einen ungleichmässigen Zutritt der einwirkenden Flüssigkeit an der gefalteten Stelle und damit auch ein mehr oder weniger unerwünschtes Resultat. Ganz besonders hat man auf eine möglichst glatte Ausbreitung des Schnittes zu sehen in dem Augenblicke, in welchem er aus dem Essigsäurewasser in den ersten Alkohol gelangt. Der Schnitt ist hier in den ersten Sekunden noch dehnbar und lässt sich mit zwei Nadeln sehr gut glatt ausbreiten. Versäumt man dies aber, lässt man den Schnitt in zufällig zu Stande gekommener Faltung liegen, so wird er durch den Alkohol in dieser Lage fixiert und lässt sich nachher auf keine Weise wieder glatt ausbreiten. Die Form,

die der Schnitt in dem ersten Alkohol annimmt, behält er weiterhin unverändert bei.

Wenn wir eben sagten, dass der durch den Alkohol in zufällig zu Stande gekommener faltiger Lage fixierte Schnitt sich auf keine Weise wieder glatt ausbreiten liesse, so ist dies — streng genommen — nicht ganz richtig. Ein Mittel, einen solchen in gefalteter Lage fixierten Schnitt wieder glatt zu machen, gibt es doch: Man bringt den gefalteten Schnitt aus dem Alkohol wieder in eine wässrige Flüssigkeit resp. in reines Wasser zurück. Er begibt sich hier, da er mit dem specifisch leichteren Alkohol getränkt ist, sofort an die Oberfläche und breitet sich gleichzeitig aus; in den allermeisten Fällen bekommt man auf diese einfache Weise einen untadelhaft glatten Schnitt, den man nachher von Neuem zur Entwässerung in Alkohol etc. übertragen muss. Es ist jedoch zu beachten, dass der Schnitt bei dem geschilderten Zurückbringen in Wasser jedesmal etwas von seiner Färbung verliert.

Was bezüglich der oben erörterten Einwirkung der Reagentien auf gefaltete Schnittstellen gilt, das gilt natürlich ebenso für Zusammenlagerungen von mehreren Schnitten. Behandelt man eine Anzahl von Schnitten gleichzeitig in demselben Schälchen, so ist es ein Zufall, wenn man gute Resultate erhält; denn die Schnitte lagern sich gern zusammen und gestatten den Flüssigkeiten an dieser Stelle mehr, an jener weniger Zutritt. So müssen ungleichmässige Resultate zu Stande kommen. Man mache es sich deshalb zur Regel, die Schnitte einzeln, individuell zu behandeln.

Auch bei Schnitten findet übrigens, wie bei Trockenpräparaten (cf. p. 131), die Färbung schneller statt und wird intensiver bei höherer als bei niedrigerer Temperatur. Man darf aber nur ganz mässig erhöhte Temperaturen zu Schnittfärbungen verwenden, höchstens Temperaturen von 40—50° C. (R. Koch¹). Bei höheren Temperaturen schrumpfen die Schnitte ein und werden unbrauchbar.

Bei den hier geschilderten Methoden der Schnittbehandlung wird der Schnitt behufs der Konservierung in Kanadabalsam stets in Alkohol entwässert und gelangt dann durch einen mit Alkohol sowohl wie mit Kanadabalsam mischbaren Körper hindurch (Xylol) in den Balsam. Für bestimmte Zwecke (speciell zur Konservierung von Lepraschnitten) hat Unna² eine erheblich abweichende Methode der Schnittbehandlung

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 10.

² Unna. Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Ergänzungsheft. 1885; Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 314.

angegeben, welche er „Trockenmethode“ oder auch „Antrocknungsmethode“ genannt hat. Die Schnitte gelangen dabei nach der Färbung und Differenzierung nicht in Alkohol, sondern in Wasser, werden von hier mit dem Spatel auf den Objektträger übertragen, mit Fliesspapier abgetrocknet und dann über der Flamme schnell bis zu vollständiger Trockenheit erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit einem Tropfen Balsam das Deckgläschen aufgekittet. Wir werden Gelegenheit haben, diese für manche Zwecke ganz ausgezeichnete Methode noch zu besprechen.

Auch bei der weiterhin noch zu nennenden Weigertschen Modifikation des Gramschen Verfahrens wird die Differenzierung und Entwässerung des Schnittes auf dem Objektträger vorgenommen.

Was nun die mikroskopische Betrachtung der gefärbten Schnittpräparate angeht, so ist es anzuempfehlen, stets zunächst eine Durchmusterung des Präparates mit schwachem System vorzunehmen. Nur auf diese Weise wird man unter Umständen etwa vorhandene Bakterien mit Sicherheit auffinden können. Es gibt zwar genug Fälle, in denen wir die Bakterien an jeder Stelle des Schnittes antreffen; in anderen Fällen aber treten die Bakterien in einzelnen zerstreuten Herden auf, und diese können, wenn man a priori mit starkem Objektiv untersucht, sehr leicht sich der Auffindung entziehen. Im Übrigen gelten für die Einstellung des Präparates die oben (p. 105 und 121) bezüglich der Beleuchtung gegebenen Grundsätze: Da es sich um gefärbte Objekte handelt, die wir betrachten wollen, so nehmen wir den vollen Abbeschen Kondensor; den Trieb des Kondensors stellen wir so ein, dass die Beleuchtung maximal ist.

Ein nach der angegebenen Methode angefertigtes, gut gelungenes Präparat zeigt Bakterien und Gewebskerne gefärbt, die übrigen Teile mehr oder weniger ungefärbt. Die eigentümliche Form der Bakterien, ihre Grössenverhältnisse, ihre Gruppierung zu kleineren oder grösseren Verbänden oder Haufen macht eine Verwechselung der Bakterien mit gefärbten Teilen des tierischen Gewebes kaum möglich. Anlass zu Verwechselungen in dieser Hinsicht haben die von Ehrlich¹ entdeckten, in normalem und pathologischem Gewebe vorkommenden „Mastzellen“ gegeben. Diese Zellen besitzen einen (bei der Färbung mit Anilinfarbstoffen ungefärbt bleibenden) Kern, um den herum ein Haufen intensiv färbbarer Körner gruppiert ist. Diese Körner sind häufig für Mikrokokken gehalten worden. „Doch sind die

¹ P. Ehrlich. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. 13. 1877. p. 263.

Körnchen gewöhnlich von ungleicher Grösse. Dieses letztere Verhalten, das Vorhandensein eines Kernes und der Vergleich mit anderen eben-solchen Zellen sichern indessen leicht ihre Diagnose“ (Koch¹). Gelegentlich findet man die Mastzellen auch in Trockenpräparaten (Ausstrichpräparaten von Organen); in solchen Präparaten sind die Mastzellen dann häufig zerquetscht, die Körner zerstreut. Derartige Befunde könnten noch leichter als Mastzellen in Schnitten zur Verwechslung mit Mikrokokken Veranlassung geben. Aber auch hier ist nach meinen Erfahrungen die richtige Beurteilung unter Benutzung der angeführten Kriterien nicht schwer.

Selbstverständlich erscheinen bei der mikroskopischen Betrachtung eines jeden Schnittpräparates diejenigen Gewebsteile und speciell auch diejenigen Bakterien dem Auge am besten und klarsten, welche in den obersten Schichten des Schnittes liegen. Für Demonstrationszwecke, ferner zum Zwecke der photographischen Darstellung etc. wird man möglichst dementsprechend gelegene Stellen auszusuchen haben.

5. Allgemeines über Färbung und Entfärbung. Leicht und schwer färbbare und entfärbbare Objekte. Sporenfärbung.

In den vorhergehenden Abschnitten haben wir gesehen, dass die Bakterien ganz im Allgemeinen die Eigenschaft haben, aus geeigneten Lösungen basischer Anilinfarbstoffe den Farbstoff aufzunehmen, sich zu färben; wir sahen weiter, dass dieselbe Eigenschaft auch den Zellkernen des tierischen Gewebes zukommt. Es machte bezüglich des principiellen Vorgehens bei der Färbung auch keine Unterschiede, ob die Bakterien am Deckglase angetrocknet oder ob sie im Gewebsschnitt verteilt gefärbt werden sollten. Die anzuwendenden Lösungen waren dieselben, und hier wie dort erfolgte die Färbung in kürzester Zeit. Dass Trockenpräparate sich im Allgemeinen schneller färben als Schnitte, liegt nicht etwa an einer principiellen Verschiedenheit der zu färbenden Objekte selbst, sondern nur an der verschiedenen Art der äusserlichen Dispositionierung dieser Objekte. Das Trockenpräparat stellt eine dünne, trockene Schicht dar, welche beim Benetzen mit wässerigen Flüssigkeiten, also auch beim Benetzen mit den Farbstofflösungen, aufquillt und sich in dem letzteren Falle begierig mit der Farbstofflösung vollsaugt. Beim Schnitte hingegen haben wir eine grössere Gewebsmasse vor uns, welche mit Alkohol oder Wasser durchtränkt ist. Diese durchtränkenden

¹ R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig. 1878. p. 38.

Flüssigkeiten müssen dann beim Einbringen des Schnittes in die Farblösung erst durch Diffusion entfernt werden.

Die eigentliche „Färbung“ der einzelnen Bakterienzellen erfolgt also, gleichgültig ob ein Schnitt oder ein Trockenpräparat vorliegt, im Allgemeinen in kürzester Zeit — vorausgesetzt, dass man passende Farblösungen anwendet. Mehrmals haben wir bereits betont, dass diese Lösungen wässrige sein müssen. Wie ich¹ nachgewiesen habe, besitzen rein alkoholische Lösungen, d. h. Lösungen der Farbstoffe in absolutem Alkohol, überhaupt nicht die Spur bakterien- und kernfärbender Eigenschaften. Um sich hiervon zu überzeugen, stelle man irgend welches Trockenpräparat durch Verreiben von Bakterienmaterial auf dem Deckglas, durch Ausstreichen von Blut, Eiter etc. auf demselben, her. Man fixiere es in der gewöhnlichen Weise. Das absolut trockene Deckglas fasse man mit absolut trockener Pincette und gebe nun auf die angetrocknete Schicht mehrere Tropfen einer gesättigten Lösung eines basischen Anilinfarbstoffes in absolutem Alkohol. Nach einigen Sekunden spüle man das Deckglas mit absolutem Alkohol ab. Die Schicht ist vollständig ungefärbt geblieben. Die Bakterien resp. die Kerne der Eiterzellen etc. haben nicht vermocht aus der alkoholischen Lösung Farbstoff aufzunehmen, trotzdem dass diese Lösung procentisch so viel Farbstoff enthält wie keine auf irgend welche sonstige Weise darstellbare Lösung. Ich will bemerken, dass man, nach dem Aufbringen der Farblösung auf das Präparat, dasselbe, um die Färbung eventuell zu beschleunigen, in die Flamme halten kann, so dass die Farblösung anfängt zu brennen. Entfernt man dann das Präparat aus der Flamme und spült es nach dem Ausblasen der brennenden Farblösung mit absolutem Alkohol ab, so ist das Resultat dasselbe wie vorher: die Schicht ist ungefärbt geblieben.

Nun könnte zwar Jemand einwerfen, durch das Abspülen mit Alkohol, der das beste Lösungsmittel dieser Farbstoffe ist, werde die zu Stande gekommene Färbung vernichtet, der Farbstoff werde wieder extrahiert. Zur Entkräftung dieses Einwandes stelle man folgenden Versuch an: Ein beliebiges Trockenpräparat färbt man mit der wässrigen resp. stark wasserhaltigen Lösung eines basischen Anilinfarbstoffes; man spült die Lösung darauf mit Wasser ab und macht das Präparat durch Abblasen etc. in der gewöhnlichen Weise trocken, als ob man es in Balsam konservieren wollte. Das Präparat ist jetzt gefärbt. Nun legt man das absolut trockene, mit absolut trockener Pincette gefasste

¹ C. Günther. 1. Auflage dieses Buches. 1890. p. 71.

Deckglas in absoluten Alkohol. Der Alkohol wird nicht die Spur von Farbstoff zu extrahieren vermögen. Erst nach längerem Stehen an der Luft, wenn der Alkohol Wasser aufgenommen hat, beginnt eine ganz leichte, allmählich stärker werdende Extraktion des Farbstoffes. Der absolute Alkohol ist unfähig, dem gefärbten Präparate Farbstoff zu entziehen.

An dieser Stelle möchte ich bemerken, dass (was nach dem Vorstehenden eigentlich selbstverständlich ist) der absolute Alkohol auch aus gefärbten Geisseln den Farbstoff nicht zu extrahieren vermag. Wenn man diese Tatsache demonstrieren will, so ist es notwendig, das der Geisselfärbung (cf. oben p. 133 ff.) unterworfenen Deckglaspräparat in trockenem Zustande zunächst in absoluten Alkohol, aus demselben dann in Xylol zu bringen und dann in Balsam einzuschliessen.

Das geschilderte Verhalten des Alkohols resp. alkoholischer Farblösungen gegen Trockenpräparate zeigt sich nun in entsprechender Weise auch Schnittpräparaten gegenüber. Nur ist es viel schwerer, sich wirklich absolut trockene Schnitte herzustellen. Ich habe zur Klarstellung dieser wichtigen principiellen Fragen ungefärbte Schnitte aus Alkohol mit Hilfe des Spatels auf den Objektträger gebracht. Dort habe ich sie an der Luft antrocknen lassen; dann habe ich über der Flamme den Objektträger leicht erwärmt, um möglichst jede Spur hygroskopisch anhaftenden Wassers zu entfernen. Nach dem Erkalten wurden die Schnitte mit gesättigter, rein alkoholischer Farblösung übergossen und nach wenigen Sekunden mit absolutem Alkohol abgespült. Auch hier derselbe Effekt: Ausbleiben jeder Färbung. — Dann habe ich Schnitte in wässrigen Lösungen längere Zeit gefärbt, aus der Farblösung direkt auf den Objektträger gebracht, durch Aufpressen von Fliesspapier abgetrocknet und dann lufttrocken werden lassen, event. unter leichter Erwärmung. Dann sprangen die Schnitte leicht vom Glase ab oder liessen sich leicht abziehen. Der trockene Schnitt wurde dann in absoluten Alkohol versenkt. Ganz, ganz allmählich kam hier eine Extraktion des Farbstoffes zu Stande, die dann mit wachsendem Wassergehalt des Alkohols, wie oben, allmählich zunahm.

Rein alkoholische Lösungen der basischen Anilinfarbstoffe sind also vollständig unfähig, Bakterien sowohl wie tierisches Gewebe zu färben, und andererseits ist der absolute Alkohol unfähig, den Farbstoff aus gefärbten Bakterienzellen und aus gefärbten Zellen tierischen Gewebes zu extrahieren.

Wenn trotzdem gerade der absolute Alkohol als „Entfärbungsmittel“ zum „Differenzieren“ von gefärbten Schnitten empfohlen wird (speciell durch Weigert)¹, so ist diese Wirkung des Alkohols darauf zurückzuführen, dass er hier auf Gewebe einwirkt, welche mit wässriger Flüssigkeit (Farblösung) durchtränkt sind, dass der Alkohol hier also tatsächlich nicht als absoluter, sondern als mit Wasser verdünnter Alkohol zur Wirkung kommt. Der mit Wasser in gewissem Grade verdünnte Alkohol ist aber ein ausgezeichnetes Mittel, die Anilinfarbstoffe aus den Zellen zu extrahieren. Es kommen hier zwei Eigenschaften desselben zur Geltung: erstens der Wassergehalt, welcher die Flüssigkeit befähigt, die Bakterien oder tierischen Zellen etc. zum Aufquellen zu bringen, und zweitens der Alkoholgehalt, welcher die Flüssigkeit so viel geeigneter zur Lösung der Farbstoffe macht, als es das Wasser selbst ist.

Und was für den Alkohol als Entfärbungsmittel gilt, das gilt auch für den Alkohol als Konstituens von Farblösungen. Einen wässrig durchtränkten Schnitt können wir auch in einer rein alkoholischen Farblösung färben, aber nicht weil die letztere an und für sich färbende Eigenschaften hätte, sondern weil sich bei dem Zutritt derselben zu dem Schnitte eine verdünnte alkoholische Farblösung bildet, die die Färbung bewirkt. Ebenso können wir ein trockenes Trockenpräparat mit rein alkoholischer Farblösung färben, wenn wir zum Abspülen der Farblösung nicht Alkohol, sondern Wasser nehmen. Die im Momente des Abspülens sich bildende verdünnte alkoholische Lösung bewirkt die Färbung.

Hinsichtlich der hier aufgestellten principiellen Eigenschaften des absoluten Alkohols ist zu bemerken, dass einerseits bereits Weigert² darauf aufmerksam gemacht hat, dass man die Schnitte „über eine Stunde (bei intensiver Färbung noch länger) in Alkohol lassen kann, ohne dass sie die Kern- und Bakterienfärbung abgeben“, und dass andererseits Friedländer³ betont hat, dass „ein grösserer Zusatz von Alkohol als etwa 10 % zu der Farblösung das Färbungsvermögen derselben beeinträchtigt“. Dass aber der Alkohol als solcher gar keine entfärbenden und rein alkoholische Farblösungen gar keine färbenden Eigenschaften haben, ist, so viel ich weiss, zuerst von mir ausgesprochen worden.

Wir werden derartige Eigenschaften des Alkohols und alkoholischer

¹ C. Weigert. Virch. Arch. Bd. 84. 1881. p. 275 ff.

² Weigert. Ebenda. p. 280.

³ Friedländer, Mikroskopische Technik. 3. Aufl. Berlin 1886. p. 47.

Lösungen nur durchaus verständlich finden müssen. Die Bakterienzelle ebenso wie die tierische Gewebszelle ist nur in Wasser quellbar, nie in absolutem Alkohol. Damit die Zelle aber aus irgend welcher mit ihr in Berührung kommenden Flüssigkeit Bestandteile in sich aufzunehmen vermag, muss sie in der Flüssigkeit zunächst in gewissem Grade aufzuquellen vermögen. Wir sehen hier sehr enge Analogien zwischen den Vorgängen, die sich bei der Färbung einer Zelle abspielen, und denjenigen, die bei der Einwirkung antiseptischer Flüssigkeiten auf die Zelle in Frage kommen. Wie wir bereits oben (p. 49) mitteilten, fand z. B. R. Koch¹, dass eine alkoholische Lösung von Karbolsäure nicht die geringste schädigende Einwirkung auf Milzbrandsporen hat, während wässrigen Lösungen derartige Einwirkungen sehr wohl zukommen. (Übrigens bestehen auch noch in anderer Hinsicht Analogien zwischen diesen beiden Arten von Vorgängen; cf. z. B. oben p. 131.)

Nach Erledigung dieser principiell wichtigen Angelegenheit wollen wir uns mit den verschiedenen Punkten beschäftigen, welche von allgemeiner Bedeutung bei der Bakterienfärbung sind. Es sind dies drei Punkte:

- 1) die Qualität der Farblösung,
- 2) die Temperatur, bei der die Färbung vorgenommen wird,
- 3) die Zeitdauer der Einwirkung der Farblösung.

Bezüglich des 2. resp. 3. Punktes gilt es ganz allgemein, dass die Färbung um so schneller vor sich geht, je höher die Temperatur ist, und dass sie desto intensiver wird, je länger wir die Farblösung auf das Objekt einwirken lassen.

Bezüglich der Qualität der Farblösung haben wir bereits erörtert, dass sich rein alkoholische Lösungen gar nicht zur Färbung eignen, dass sich aber Gemische aus 1 Teil derartiger Lösungen und etwa 10 Teilen destilliertem Wasser (cf. p. 113) ausgezeichnet zur Färbung eignen. Wir haben ferner gesehen, dass die Loefflersche Methylenblaulösung (cf. p. 147), welche ebenfalls eine wässrig-alkoholische ist, aber einen ganz geringen Zusatz von kaustischem Kali enthält, sich ganz besonders gut zu Färbungen eignet.

Es hat sich nun gezeigt, dass das Färbungsvermögen der wässrig-alkoholischen Lösungen überhaupt durch bestimmte Zusätze sehr erheblich gesteigert werden kann. Mehrere solcher intensiv färbenden Tinktionsflüssigkeiten sind seit Jahren in Gebrauch und haben

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 251.

sich sehr bewährt. Dahin gehört an erster Stelle die Ehrlichsche Lösung, welche mit Fuchsin oder mit den Violetten hergestellt werden kann, und die ursprünglich zur Färbung der Tuberkelbacillen konstruiert wurde, ferner die „Ziehlsche“ Lösung, welche mit Fuchsin hergestellt wird.

Die Ehrlichsche Lösung¹ ist eine Mischung einer gesättigten wässerigen Anilinlösung mit gesättigter alkoholischer Farbstofflösung. Sie wird folgendermassen hergestellt:

4 ccm Anilin (Anilinöl) werden mit
100 ccm destilliertem Wasser

geschüttelt. Hierbei wird die grösste Menge des Anilins gelöst. Man filtriert nun durch ein mit destilliertem Wasser vollständig angefeuchtetes Filter (angefeuchtet deshalb, damit die ungelösten öligen Anilintröpfchen auf dem Filter zurückgehalten werden) und setzt dann zu dem klaren Filtrate („Anilinwasser“)

11 ccm gesättigte alkoholische Fuchsin- (oder Gentianaviolett- oder Methylviolett-) Lösung.

Die Mischung wird geschüttelt. Diese Ehrlichschen Lösungen setzen in den ersten Stunden nach ihrer Bereitung Farbstoffniederschläge ab. Schnitte, die unmittelbar nach der Herstellung der Flüssigkeit mit derselben behandelt werden, zeigen, gleichgültig ob man die Farbmischung filtriert oder unfiltriert zur Anwendung gebracht hat, ihre Oberfläche mit kleinsten Farbstoffniederschlägen bedeckt, die zu entfernen (ohne die Färbung im Übrigen zu schädigen) es kein Mittel gibt. Nach 12—24 Stunden jedoch hat die Lösung sich geklärt, und nun stellt sie ein sehr gutes, allgemein anwendbares Färbungsmittel dar. Die Ehrlichschen Lösungen werden mit Vorteil, wie bereits bemerkt, zur Färbung von Tuberkelbacillen angewendet. Handelt es sich hierbei um Deckglastrockenpräparate (die von Sputum hergestellt sind), so bringt es die Nachbehandlung dieser Präparate mit sich, dass für diesen Zweck (d. h. für die Herstellung von Tuberkelbacillenfärbung auf dem Deckglase) die Ehrlichschen Lösungen auch ganz frisch, eben hergestellt, gebraucht werden können; zur Darstellung von Tuberkelbacillen in Schnitten aber muss man 12—24 Stunden alte Lösungen verwenden. Die Ehrlichschen Lösungen halten sich eine Reihe von Tagen bis Wochen brauchbar. Allmählich jedoch wird eine derartige Lösung missfarbig, hell; der Farbstoff setzt sich als schmieriger Belag auf dem Boden und an der Wand des Ge-

¹ cf. P. Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1882. p. 270.

fässes ab, und die Flüssigkeit muss dann verworfen und durch neue ersetzt werden.

Die „Ziehlsche“ Lösung ist eine Mischung von 5 proc. wässriger Karbolsäurelösung mit alkoholischer Fuchsinlösung. Man stellt sie her durch inniges Verreiben von

- 1 g Fuchsin mit
- 100 ccm 5 proc. wässriger Karbolsäurelösung (zu deren Herstellung man, wie ich gefunden habe, destilliertes Wasser verwenden muss) unter allmählichem Zusatz von
- 10 ccm Alkohol.

Man kann die genannte Lösung auch auf die Weise herstellen, dass man 10 ccm einer gesättigten alkoholischen Fuchsinlösung mit 100 ccm eines 5 proc. Karbolwassers von der oben angegebenen Qualität vermischt.

Die „Ziehlsche“ Lösung trägt ihren Namen eigentlich mit Unrecht. Ziehl¹ hat seinerzeit (1882) eine Karbolsäure-Methylviolett-lösung konstruiert („Mit Karbolsäure gesättigtes Wasser wird intensiv mit einer 2 proc. alkoholischen Methylviolett-lösung gefärbt.“), von einer entsprechenden Fuchsinlösung aber nicht gesprochen. Das oben angegebene Karbolfuchsin ist zuerst von Neelsen² (1885) hergestellt worden.

Das Karbolfuchsin hat ebenfalls ein ausserordentliches Tinktionsvermögen, kommt aber darin den Ehrlich'schen Lösungen sicher nicht gleich. Die Karbolfuchsinlösung ist dauernd haltbar. In diesem Punkte, durch den sich diese Lösung von den Ehrlich'schen Lösungen wesentlich unterscheidet, liegt übrigens gerade ein Grund des geringeren Färbungsvermögens der „Ziehlschen“ Lösung gegenüber den Ehrlich'schen. Unna³ hat nämlich auf das allgemein gültige Gesetz aufmerksam gemacht, dass diejenigen Farblösungen am intensivsten färben, in denen der Farbstoff am schlechtesten gelöst ist, ohne jedoch ausgefällt zu werden. Unna hat diesen Zustand einer Farblösung mit dem Ausdruck der „Schwebefällung“ belegt. Bei den Ehrlich'schen Lösungen ist dieser Zustand der Schwebefällung vorhanden, bei der „Ziehlschen“ Lösung nicht. Ich würde deshalb überall da, wo es darauf ankommt, eine möglichst intensive Färbung zu erreichen, die Ehrlich'schen Lösungen verwenden und eventuell die Mühe nicht scheuen, mir dieselben frisch herzustellen; nur im Notfalle würde ich als Ersatz zu dem Karbolfuchsin greifen, welches

¹ cf. Ziehl. Deutsche med. Wochenschr. 1882. p. 451.

² Neelsen. Fortschr. d. Med. 1885. p. 200. (Johnesche Mitteilung.)

³ Unna. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 254.

immer vorrätig und jederzeit gebrauchsfertig im Laboratorium gehalten werden kann.

Einschalten möchte ich hier, dass manche Praktiker die (unveränderte oder mit destilliertem Wasser verdünnte) Karbolfuchsinlösung mit Vorliebe und regelmässig gebrauchen, und zwar nicht nur in solchen Fällen, in denen die Anwendung einer besonders stark färbenden Flüssigkeit indiciert ist, sondern auch dort, wo eine wässerig-alkoholische Lösung vollständig ausreichen würde. Der Grund für diese allgemeine Beliebtheit der Karbolfuchsinlösung ist ihre Haltbarkeit. Der Verf. möchte diese Lösung für die geschilderten Zwecke im Allgemeinen weniger empfehlen, da sie die sehr wenig angenehme Eigenschaft besitzt, die Präparate mit grösseren oder kleineren rundlichen Inseln von Farbstoff zu bedecken, die sich durch Abspülen mit Wasser nicht entfernen lassen: die Präparate werden mehr oder weniger unsauber. (Diese letztere Tatsache wird von vielen Praktikern allerdings ruhig hingenommen.) Die Farbstoffinseln stammen nicht (wie es z. B. bei den Farbstoffausscheidungen älterer wässerig-alkoholischer Fuchsinlösungen [cf. p. 114] der Fall ist) aus dem Innern der Flüssigkeit, sondern von ihrer Oberfläche, auf der — während die Flüssigkeit selbst dauernd klar bleibt — sich kleinste ölige Farbstofftröpfchen schwimmend vorfinden.

Loeffler¹ hat die Ehrlichschen Anilinwasserfarbstofflösungen in der Weise modificiert, dass er den Alkohol bei ihrer Zusammensetzung ganz wegliess und etwas Natronlauge zufügte. Loeffler setzte sich zur Färbung der Geisseln an Bakterien, die zunächst mit einer Beize behandelt waren, die Farblösung ursprünglich folgendermassen zusammen (cf. oben p. 137):

Zu 100 cem gesättigtem Anilinwasser (dargestellt wie bei der Bereitung der Ehrlichschen Lösungen; cf. oben p. 159) wird 1 cem 1proc. Natriumhydratlösung zugefügt.

Das Gemisch wird mit

4—5 g festem Fuchsin (oder Methylviolett oder Methylenblau) tüchtig geschüttelt.

Diese Farbflüssigkeit dürfte an Intensität des Färbungsvermögens von keiner der bekannten Farblösungen übertroffen werden. Man sieht ohne Weiteres, dass hier ein noch höherer Grad der Unnaschen „Schwebefällung“ bestehen muss als bei den Ehrlichschen Lösungen, da ja der Zusatz des Alkohols, des ausgezeichnetsten Lösungsmittels unserer Farbstoffe, fehlt.

¹ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 213.

Günther, Bakteriologie. 6. Auflage.

Unerwähnt will ich übrigens nicht lassen, dass H. Kühne¹ als Universalbakterienfärbungsmittel eine Karbolmethylenblaulösung (hergestellt aus 1,5 g Methylenblau, 10 ccm Alkohol und 100 ccm 5 proc. Karbolwasser) angegeben und empfohlen hat.

In dem quantitativ verschiedenen Färbungsvermögen der citierten Farblösungen einerseits, andererseits in der verschiedenen Zeitdauer der Einwirkung dieser Lösungen auf das Objekt und in der verschiedenen hohen Temperatur, bei der dies geschieht, haben wir die Momente, welche für die Intensität der zunächst resultierenden Färbung von Bedeutung sind.

Es hat sich nun die wichtige Tatsache herausgestellt, dass sich nicht alle Bakterienobjekte einer und derselben Farblösung gegenüber gleichartig, der Färbung gleichmässig zugänglich, verhalten. Verfeinerte Methoden werden ohne Zweifel in dieser Beziehung vielfache Differenzen zwischen den verschiedenartigen Objekten auffinden, die uns heute noch unbekannt sind. Wie die Dinge heute stehen, kann man im Allgemeinen nur unterscheiden zwischen solchen Objekten, die den Farbstoff leicht aufnehmen, und solchen, die ihn schwer aufnehmen; oder anders ausgedrückt: wir haben zu unterscheiden zwischen leicht färbbaren Objekten und schwer färbbaren Objekten. „Leicht färbbar“ wollen wir solche Objekte nennen, die, mit wässrig-alkoholischen Farbstofflösungen bei gewöhnlicher Temperatur behandelt, im Trockenpräparat die Färbung innerhalb weniger Sekunden, im Schnitte innerhalb weniger Minuten annehmen, „schwer färbbar“ solche, die unter denselben Bedingungen die Färbung noch nicht annehmen, zu deren Färbung es intensiver wirkender Methoden bedarf.

Ganz allgemein gilt es ferner, dass diejenigen Objekte, die den Farbstoff leicht annehmen, denselben auch leicht wieder abgeben, dass andererseits diejenigen, die ihn nur bei intensiverer Behandlung mit der Farblösung aufnehmen, ihn auch energischer festhalten, weniger leicht abgeben. Wir können das auch so ausdrücken: Die leicht färbbaren Objekte sind auch leicht entfärbbar, die schwer färbbaren auch schwer entfärbbar. Oben haben wir definiert, was wir unter „leicht färbbar“, „schwer färbbar“ verstehen. Was verstehen wir aber unter „leicht entfärbbar“, „schwer entfärbbar“? Um diese Fragen zu beantworten, müssen wir uns über die Mittel, die uns zur Entfärbung der gefärbten Zelle zu Gebote stehen, informieren.

¹ H. Kühne, Praktische Anleitung zum mikroskopischen Nachweis der Bakterien im tierischen Gewebe. Leipzig. 1888.

Absoluter Alkohol extrahiert, wie auseinandergesetzt, den Farbstoff aus der gefärbten, trockenen Zelle nicht. Wird der Alkohol aber mit Wasser verdünnt, so tritt eine Extraktion des Farbstoffes ein. Dieselbe erfolgt nicht momentan, sondern langsam und allmählich. Wir können gefärbte Schnitt- sowohl wie Trockenpräparate ihres Farbstoffgehaltes allmählich vollständig berauben, wenn wir sie in verdünnten Alkohol legen und darin liegen lassen. Die Gründe für die in dieser Beziehung verschiedene Wirkung des absoluten und des verdünnten Alkohols haben wir oben (p. 157) auseinandergesetzt. Der mit Wasser verdünnte Alkohol ist also ein Extraktionsmittel für den Farbstoff, ein Entfärbungsmittel. Sehr energisch wirkt im Vergleich zu dem verdünnten Alkohol der öfters wiederholte Wechsel zwischen absolutem Alkohol und Wasser. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man die intensiven Diffusionsströme, die hier in und an dem Objekte auftreten müssen, für die Extraktionswirkung wesentlich mit verantwortlich macht. (Über Analogien, die in der letzteren Beziehung zwischen der entfärbenden und der antiseptischen Wirkung des Alkohols bestehen, siehe oben p. 48.)

Die stärksten Entfärbungsmittel aber bilden die Säuren. Schon eine ganz verdünnte Essigsäure hat intensiv entfärbende Eigenschaften. Verdünnte Salz-, Salpeter-, Schwefelsäure oder mit Säure versetzter Alkohol wirken noch stärker. Ganz besonders stark entfärbende, durch nichts zu übertreffende Einwirkungen erzielt man, wenn man abwechselnd wässrige Säurelösungen und Alkohol auf die gefärbten Objekte einwirken lässt, oder wenn man angesäuerten Alkohol mit Wasser abwechseln lässt. Die bei dem jedesmaligen Wechsel auftretenden Diffusionsströme (cf. auch den vorigen Absatz) sind es ohne Zweifel, welche hier die starke Entfärbungswirkung zu Wege bringen.

Sehr schön lässt sich die ausserordentlich kräftig entfärbende Wirkung des Wechsels zwischen Wasser und Alkohol in Gegenwart von Säure durch folgenden Versuch (den ich seit Jahren in meinen Kursen vorführe) demonstrieren: Mit Hülfe irgend einer Fuchsin- oder Violettlösung macht man sich an der Volarseite eines Fingers einen Farbfleck. Man versucht vergebens diesen Fleck durch Bespülen mit Wasser zu entfernen; nach dem sorgfältigen Abtrocknen des Wassers versucht man ebenso vergeblich Alkohol, dann einen Alkohol, welchem 3% Salzsäure zugesetzt sind, zu diesem Zwecke. Der Fleck ist nach wie vor unverändert vorhanden. Träufelt man nun aber (ohne dass irgendwie an dem Finger gerieben wird) einige Tropfen des genannten Salzsäure-Alkohols auf den Fleck,

spült dann mit Wasser ab, träufelt wiederum Salzsäure-Alkohol auf, spült wieder mit Wasser ab und wiederholt diesen Wechsel in derselben Weise eine Anzahl von Malen hinter einander, so sieht man, wie der Fleck nun in kürzester Frist spurlos verschwindet.

Für unseren Arbeitstisch möchte ich als stets vorrätig zu haltende Entfärbungsmittel empfehlen:

1) 5proc. wässrige Essigsäurelösung. Dieselbe kann ohne Weiteres verwendet, aber auch mit mehr oder weniger Wasser verdünnt zur Anwendung gebracht werden (vergl. oben p. 150).

2) 20proc. wässrige Salpetersäurelösung.

3) 3proc. Salzsäure-Alkohol (100 ccm Alcohol absolutus, 3 ccm Salzsäure).

Von manchen Seiten wird auch Salpetersäure-Alkohol empfohlen. Ich möchte dieser Empfehlung weniger das Wort reden; denn die Salpetersäure bewirkt sehr leicht Oxydationen des Alkohols, und man hat dann im gegebenen Falle häufig ein undefinierbares Gemisch verschiedener Äther etc. an Stelle der Alkohol-Salpetersäuremischung. Der Salzsäure-Alkohol jedoch ist unverändert haltbar.

Unter „leicht entfärbbaren“ Objekten verstehe ich nun solche, welche die Färbung bei der Behandlung mit 20proc. Salpetersäurewasser oder mit 3proc. Salzsäure-Alkohol in kürzester Zeit (Sekunden bis Minuten) verlieren; unter „schwer entfärbbaren“ solche Objekte, die die Färbung unter diesen Bedingungen behalten.

Man kann folgende Sätze aufstellen:

1) Leicht färbbar und leicht entfärbbar sind (es färben sich in wässrig-alkoholischen Farbstofflösungen bei gewöhnlicher Temperatur in kürzester Zeit, und es entfärben sich in 20proc. Salpetersäurewasser und ebenso in 3proc. Salzsäure-Alkohol in kürzester Zeit):

a) die vegetativen Formen (vergl. p. 20) der Bakterien mit Ausnahme der Tuberkelbacillen, der Leprabacillen und einer Reihe den genannten Arten verwandter Bacillenarten.¹

b) Zellkerne.

¹ Hierher gehören die zuerst von Petri (cf. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 507, links, Anm. 1) sowie von Rabinowitsch (Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 32; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 101ff.) aus Butter gezüchteten „säurefesten Stäbchen“. Näheres über diese Bacillenarten und ihnen verwandte siehe hinten in dem Kapitel „Bakterien bei Pseudotuberkulose“. Auch Streptothrixarten zeigen vielfach ein ähnliches Verhalten färbenden und entfärbenden Prozeduren gegenüber (vergl. Fuchs. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 649 ff.).

- 2) Schwer färbbar und schwer entfärbbar sind (es färben sich nur bei Anwendung intensiver wirkender Methoden, und es entfärben sich, einmal gefärbt, nicht bei kurzer Einwirkung von 20 proc. Salpetersäurewasser oder 3 proc. Salzsäure-Alkohol):

Tuberkelbacillen, Leprabacillen sowie die genannten, diesen Arten verwandten Bacillenarten, ferner die Sporen der Bakterien (Bacillensporen).

Worin die intensiver wirkenden Methoden bestehen, ergibt sich von selbst, wenn wir die oben (p. 158) dargelegten Momente in Erwägung ziehen, welche für die Intensität der Färbung in Betracht kommen. Um intensiv färbend einzuwirken, werden wir uns zunächst solcher Farblösungen bedienen müssen, denen besonders grosse Tinktionskraft zukommt, d. h. also der Ehrlichschen Lösungen, event. auch der „Ziehlschen“ Lösung; hiermit werden wir in den meisten Fällen das Ziel erreichen. Kommt es auf ganz besonders intensive Einwirkung an, so werden wir uns die von Loeffler (cf. p. 161) angegebenen alkalischen Anilinwasserfarblösungen, die alkoholfrei sind, darstellen müssen. Diese intensiv wirkenden Lösungen werden wir dann, und das ist das zweite Moment, nicht bei gewöhnlicher Temperatur, sondern bei höherer Temperatur auf das Objekt einwirken lassen, und wir werden (dritter Punkt) nicht kurze, sondern längere Zeit die Einwirkung andauern lassen. Berücksichtigen wir im gegebenen Falle alle drei Punkte, die Qualität der Farblösung, die Temperatur und die Zeit, so wird die Intensität der Färbung ihr Maximum erreichen. Gewöhnlich aber genügt es, die intensiv färbende Flüssigkeit bei höherer Temperatur kürzere Zeit oder bei gewöhnlicher Temperatur längere Zeit einwirken zu lassen. Das Erstere wird sich besonders für Trockenpräparate, das Letztere besonders für Schnitte empfehlen. Deckglastrockenpräparate können wir, ohne sie zu schädigen, mit kochender Farbstofflösung behandeln, so lange wir wollen. Schnitte vertragen, wie oben (p. 152) gesagt, höchstens Temperaturen bis etwa 40—50° C.

Die schwer färbbaren Bakterienobjekte, die Tuberkel- (und Lepra- u. s. w.) Bacillen und die Bacillensporen, verhalten sich nun hinsichtlich der Zugänglichkeit für den Farbstoff verschieden. Die Leprabacillen setzen dem Eindringen des Farbstoffes geringeren Widerstand entgegen als die Tuberkelbacillen. Sie können sich sogar manchmal, wenigstens in einzelnen Exemplaren, wie leicht färbbare Bakterien verhalten, und es ist diese Eigenschaft

von Baumgarten¹ zu einer mikroskopischen Differentialdiagnose zwischen Lepra- und Tuberkelbacillen verwandt worden. Den Lepra-bacillen ähnlich verhalten sich die oben (p. 164, Anm. 1) genannten säurefesten Stäbchen aus Butter und ähnliche Organismen. Die Tuberkelbacillen verhalten sich erheblich resistenter gegen das Eindringen des Farbstoffes. Am resistantesten verhalten sich die Bacillensporen. Die letzteren bedürfen also zum Zustandekommen der Färbung der relativ intensivsten Behandlung. Sind die genannten Objekte einmal gefärbt, haben sie den Farbstoff einmal aufgenommen, so geben sie denselben an die Entfärbungsmittel, wie erwähnt, nicht leicht wieder ab, während andere Teile des Präparates, denen die Eigenschaft der leichten Färbbarkeit zukommt, sich bei derartiger Behandlung mit Entfärbungsmitteln wieder entfärben. Es resultiert dann naturgemäss eine isolierte Färbung der vorhandenen schwer färbbaren Objekte; und damit ist dann auch die Möglichkeit gegeben, die wieder entfärbten, leicht färbbaren Teile sekundär mit einer gegen die Färbung der schwer färbbaren Objekte kontrastierenden Färbung, mit einer Kontrast- (Gegen- oder Grund-) Färbung, zu versehen. Man kann so Präparate mit Doppelfärbung herstellen. Bei primärer Fuchsinfärbung wählt man als Gegenfarbe Methylenblau, bei primärer Violett-färbung als Gegenfarbe Bismarckbraun oder Karmin. Wir können auf diese Weise z. B. in einem Tuberkelbacillenschnittpräparate die Tuberkelbacillen fuchsinrot, die Kerne des Gewebes methylenblau färben; wir können uns Trockenpräparate von tuberkulösem Sputum herstellen, in welchen die Tuberkelbacillen violett, die übrigen vorhandenen Bakterien und die Kerne der Eiterzellen etc. bismarckbraun gefärbt sind; wir können sporenhaltige Milzbrandfäden so färben, dass die Sporen fuchsinrot, das Bacillenprotoplasma methylenblau erscheinen u. s. w.

Lässt man bei der Betrachtung der vorstehenden Sätze die Sporen ausser Acht, betrachtet man die Verhältnisse nur so weit, als sie sich auf die vegetativen Formen der Bakterien beziehen, so sieht man, dass unter den letzteren die Tuberkel-, die Lepra- und verwandte Bacillen eine besondere Stellung in färberischer Beziehung einnehmen: Während die vegetativen Zellen sonst ganz im Allgemeinen für Farbstoffe und für Entfärbungsmittel leicht zugänglich sind, bilden die genannten Arten hierin eine Ausnahme; sie sind schwerer zugänglich für die Färbung, und sie verhalten sich, einmal gefärbt, resistenter gegen Entfärbungsverfahren. Über die Gründe für dieses Verhalten, speciell

¹ Baumgarten. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie. Bd. 1. 1884.

die Resistenz gegen Entfärbungsmittel („Säureresistenz“, „Säurefestigkeit“) vgl. hinten das Kapitel „Tuberkelbacillus“.

Was das praktische Vorgehen zum Zwecke der Tuberkelbacillenfärbung angeht, so werden wir dasselbe weiter unten bei Gelegenheit der Betrachtung des Tuberkelbacillus behandeln. In Folgendem wollen wir uns mit dem praktischen Vorgehen beschäftigen, welches zum Behufe der Sporenfärbung in Betracht kommt.

Wie wir bereits (p. 126) sahen, verhalten sich Bacillensporen bei kurzdauernder Behandlung der Präparate mit der kalten Farblösung so, dass sie die Färbung hierbei nicht annehmen, während das Bacillenprotoplasma bei dieser Behandlung ja ohne Weiteres gefärbt wird. Fig. 23 auf Taf. IV zeigt den *Bacillus subtilis* (Heubacillus) mit Sporen. Das Präparat ist mit kalter Farblösung kurz behandelt; das Bacillenprotoplasma ist gefärbt; die Sporen sind ungefärbt geblieben. Ähnliche Präparate (Milzbrandbacillenfäden resp. Tetanusbacillen mit Sporen) sind auf Taf. VII, Fig. 40 und auf Taf. VIII, Fig. 43, dargestellt.

Die Methoden, welche angegeben sind, die Sporen zu färben, kommen nun alle darauf hinaus, dass man die Präparate mit intensiv färbenden Lösungen bei höherer Temperatur längere Zeit behandelt, dass man also alle drei Momente berücksichtigt, die, wie wir sahen (p. 158), ganz allgemein für die Intensität der Färbung in Betracht kommen. Was die Qualität der Farblösung angeht, so würde ich, falls es sich um Fuchsinfärbung der Sporen handelt, stets lieber die Ehrlichsche (anilinwasserhaltige) als die „Ziehlsche“ (karbolwasserhaltige) Lösung anwenden, da die erstere aus oben (p. 160) näher dargelegten Gründen intensiver färbt als letztere.

Stets ausgezeichnete Sporenfärbung erhält man, wenn man auf folgende Weise verfährt: Man macht sich zunächst von dem sporenhaltigen Material ein Deckglaspräparat in der gewöhnlichen Weise zu recht, lässt es lufttrocken werden und fixiert es in der Flamme. Dann giesst man ein Uhrsälchen bis nahe zum Rande voll frisch bereiteter Ehrlich'scher Anilinwasser-Fuchsin-Lösung (cf. oben p. 159), welche nicht filtriert zu werden braucht. Nun wirft man das Deckglas so auf die Farblösung, dass es, mit der Präparatenschicht nach unten, auf der Farbflüssigkeit schwimmt.¹

Nun wird das Uhrsälchen mit der Lösung und dem Präparate erhitzt. Macht man dieses Erhitzen nicht nach gewissen zweck-

¹ Sollte es untersinken, so muss man sich bei den folgenden Proceduren vor zu schneller Erhitzung in Acht nehmen, weil andernfalls plötzliches Sieden eintreten kann, wobei das Deckglas gewöhnlich aus dem Uhrsälchen herausgeschleudert wird.

mässigen Regeln, so zerspringt Einem das Uhrschildchen sehr häufig; und das ist der Grund, weshalb viele Praktiker dieses Erhitzen im Uhrschildchen verwerfen. Folgendermassen aber vermeidet man das Zerspringen der Schildchen mit Sicherheit: Man benutze zum Erhitzen nur eine sehr kleine Flamme, eine Flamme, die nicht höher als etwa 2 cm ist. Benutzt man den Bunsenschen Brenner, so sperrt man die Luftzufuhr zur Flamme ab und schraubt dann die Flamme bis zur angegebenen Grösse hinunter (ausgezeichnet für diesen Zweck sind die sogenannten Mikrobrenner, kleine Bunsensche Brenner mit engem Rohr, bei denen ein Zurückschlagen der Flamme unmöglich ist); benutzt man die Spirituslampe, so reguliert man die Grösse der Flamme an dem Dochte. In die kleine Flamme hinein bringt man nun das mit einer starken Pincette am Rande erfasste Uhrschildchen so, dass nur seine Mitte erhitzt wird. Ist das Schildchen etwa 2 bis 3 Sekunden in der Flamme geblieben, so bewegt man es langsam in vertikaler Richtung bis etwa zur Höhe von 10 cm oberhalb der Flamme. Während dieser Zeit wird das Schildchen durch die vertikal von der Flamme aufsteigenden Heizgase erhitzt. Nun geht man sofort wieder in die Flamme hinunter, bleibt darin wieder einige Sekunden, geht wieder in die Höhe, wieder hinunter, und so fort, bis die Flüssigkeit beginnt Blasen zu entwickeln. In diesem Moment bricht man die Erhitzung ab, stellt das Schildchen auf den Tisch und lässt es eine Minute lang stehen. Nun erhitzt man wieder von Neuem bis zur Blasenbildung, lässt dann wieder eine Minute lang stehen. So erhitzt man das Schildchen etwa 5 bis 6 Mal und lässt es eben so oft je eine Minute lang stehen.

In dem Präparate vorhandene Bacillensporen haben nun eine intensive Färbung, in unserm Falle eine Fuchsinfärbung, angenommen. Man bringt nun das Präparat, ohne es in Wasser abzuspülen, aus der heissen Farblösung in ein Uhrschildchen mit 3 proc. Salzsäure-Alkohol (p. 164), und zwar so, dass die Präparatenseite nach oben gekehrt ist. Hier bleibt das Präparat etwa eine Minute. Zweckmässig bewegt man es in dieser Flüssigkeit (mit der Pincette) öfters hin und her. Nun wird das Präparat mit Wasser abgespült. Es wird jetzt makroskopisch ziemlich oder vollständig farblos erscheinen; denn bei der Einwirkung des stark entfärbenden Salzsäure-Alkohols haben nur die Sporen die Färbung behalten; alles Übrige ist entfärbt worden. Nun färbt man das Präparat noch ganz kurz mit kalter wässriger Methylenblaulösung nach, spült es wiederum mit Wasser ab, trocknet es und kittet es mit Balsam auf den Objektträger auf.

Betrachtet man das Präparat jetzt mikroskopisch, so findet man

die Sporen wundervoll tiefrot tingiert, während das Bacillenprotoplasma blau gefärbt ist. Fig. 24 auf Taf. IV zeigt ein solches Sporenpräparat (*Heubacillus*, *Bacillus subtilis*) bei 1000 facher Vergrößerung. Die tief dunkelen Stellen entsprechen den fuchsinrot gefärbten Sporen; die im Photogramm heller erscheinende Bacillensubstanz ist im Präparat blau gefärbt. In Fig. 25, Taf. V, sind Bacillen mit endständigen Sporen (Trommelschlägerform; cf. p. 20) dargestellt; das Präparat ist in derselben Weise wie das vorhergehende Präparat behandelt und zeigt also wie dieses eine Kontrastfärbung der Sporen und der Bacillensubstanz.

Statt der Ehrlichschen Fuchsinlösung kann man übrigens auch sehr gut die entsprechende Violettlösung (cf. p. 159) zur Sporenfärbung anwenden. Man färbt dann nach der Entfärbung der Bacillensubstanz das Präparat mit Bismarckbraun nach.

Verfährt man behufs der Sporenfärbung in der Weise, wie vorstehend angegeben, so findet man, wie bereits bemerkt, nach 5 bis 6 maliger Anwendung der Erhitzungsprocedur und entsprechender Nachbehandlung des Präparates die Sporen intensiv gefärbt. Es lässt sich nun mit leichter Mühe feststellen, dass die Sporen diese intensive Färbung nicht mit einem Male, sondern ganz allmählich annehmen. Stellt man sich nämlich eine Reihe von Deckglasausstrichpräparaten eines und desselben Materials her, und erhitzt man dann das erste Präparat nur 1 Mal mit der Farblösung, das zweite 2 Mal u. s. w., so findet man bei der mikroskopischen Prüfung dieser Präparate — die zunächst entsprechend nachbehandelt (entfärbt und nachgefärbt) wurden — ganz gewöhnlich, dass das erste Präparat nur eine ganz leichte Anfärbung der Sporen zeigt; bei dem zweiten ist die Färbung schon intensiver, bis sie allmählich bei den weiteren Präparaten das Maximum erreicht. Man sieht also, dass der Widerstand, den die Spore dem Eindringen des Farbstoffes entgegensetzt, durch das immer erneute Angreifen mit der heissen Farbstofflösung allmählich überwunden wird. — Der genannte Widerstand ist übrigens nicht in allen Fällen gleich gross; so kann man gelegentlich Bacillensporen antreffen, die schon nach kürzerer, eventuell bereits nach einmaliger Erhitzung mit der Farbstofflösung sich intensiv gefärbt zeigen.

Es liegt nun der Gedanke nahe, dass der genannte Widerstand der Spore auch dadurch gebrochen werden könnte, dass die Spore vor der Färbung schädigenden Momenten ausgesetzt würde. In dieser Beziehung hat bereits 1884 H. Buchner¹ ermittelt, dass Bacillensporen dadurch für Farbstoffe leicht zugänglich gemacht

¹ H. Buchner. Ärztl. Intell.-Blatt. 1884. No. 33. p. 370.

werden können, dass man die Trockenpräparate (vor der Färbung) längere Zeit bei höheren Temperaturen im Trockenschrank hält, oder dass man sie längere Zeit im gespannten Dampfe (120°C.) hält, oder dass man sie mit konzentrierter Schwefelsäure oder starker Kalilauge vorbehandelt. Was die Vorbehandlung der Präparate im Trockenschrank und im Dampf angeht, so hat Hieroclès¹ die Buchnerschen Ermittlungen bestätigt und unter Anderem gefunden, dass durch etwa 30 Minuten lange Vorbehandlung der Präparate im strömenden Dampf (100°C.) die Sporen im Allgemeinen einfachen wässrig-alkoholischen Farblösungen leicht zugänglich werden. Zur systematischen Anwendung bei der Sporenfärbung im Allgemeinen eignen sich aber die genannten schädigenden Vorbehandlungsprocedures nicht, da das mikroskopische Aussehen der sporenhaltigen Bacillen gewöhnlich erheblich verändert wird: die Präcision der Kontouren geht mehr oder weniger verloren, die Bacillensubstanz erscheint häufig wie gequollen etc.

In Anlehnung an die oben citierten Buchnerschen Ermittlungen bezüglich des Effekts der Vorbehandlung des Sporenmaterials mit chemischen Mitteln hat H. Moeller² (1891) den Einfluss der Maceration auf die Zugängigkeit der Sporen für Farbstoffe studiert. Er fand in dem Chlorzinkjod (gesättigte Lösung) oder noch besser in der Chromsäure (5 proc. Lösung) vortreffliche Mittel, um Bacillensporen so zu beeinflussen, dass sie für die Farbstoffe leichter zugänglich werden, und er bezeichnet die Chromsäure geradezu als ein „Universalmittel zur Sporenfärbung“; gleichzeitig fand Moeller (wie sich das bei den Buchnerschen Untersuchungen in ähnlicher Weise bereits gezeigt hatte), dass das Protoplasma der Bacillensubstanz bei der Maceration oft so geschädigt wird, dass eine Färbung desselben (Nachfärbung der Präparate) nicht mehr möglich ist. Durch P. Ernst³ sind die Moellerschen Ermittlungen bestätigt worden. Aus dem Vorstehenden ergibt sich, dass zur systematischen Anwendung bei der Herstellung von Sporenfärbungen auch die Vorbehandlung der Präparate mit schädigenden chemischen Mitteln im Allgemeinen nicht zu empfehlen ist. Man wird im Allgemeinen gut tun, behufs der Sporenfärbung bei der Beeinflussung der Präparate mit intensiv färbenden Mitteln (wie oben auseinandergesetzt) zu bleiben, ohne sporenschädigende Vorbehandlungen anzuwenden.

¹ Hieroclès. Arch. f. Hyg. Bd. 28. 1897. p. 163 ff.

² H. Moeller. Centr. f. Bakt. Bd. 10. 1891. No. 9.

³ P. Ernst. Ebenda. Bd. 16. 1894. p. 182.

6. Die Gramsche Methode der Kernentfärbung.

Wie wir gesehen haben, lassen sich Bakterien, welche in Schnitten tierischen Gewebes enthalten sind, durch die Färbung mit basischen Anilinfarbstoffen sehr leicht der Beobachtung zugänglich machen. Wir brauchen einen solchen Schnitt nur in eine der angegebenen Farblösungen zu legen und hinterher abzuwaschen und mit schwachen Entfärbungsmitteln zu behandeln, um die Bakterien gefärbt zu Gesicht zu bekommen. Freilich sind die Kerne des Gewebes stets mitgefärbt. Würden wir auf den gefärbten Schnitt stärkere Entfärbungsmittel einwirken lassen, z. B. 3 proc. Salzsäure-Alkohol, oder würden wir die schwächeren Entfärbungsmittel längere Zeit einwirken lassen, so würden allerdings die Kerne ihre Färbung verlieren; zu gleicher Zeit aber würden auch die Bakterien ihre Färbung abgeben und verblassen. Wollen wir also in einem Schnitte die Bakterien gefärbt haben, so müssen wir eine Kernfärbung mit in den Kauf nehmen; es sei denn, dass es sich um die schwer färb- und entfärbbaren Tuberkel- u. s. w. Bacillen (vergl. oben p. 164) handelte; die specifischen Eigentümlichkeiten dieser Bakterien bringen es mit sich, dass wir sie in isolierter Färbung darstellen können.

Aus dem Schema der bisher betrachteten Färbungsmethoden fällt nun vollständig heraus ein eigentümliches Verfahren der färberischen Behandlung bakteriologischer Präparate, welches der dänische Forscher Christian Gram¹ im Jahre 1884 zu Berlin entdeckte. Gram gelangte durch Zufall zu dieser Entdeckung. Er hatte nämlich, wie er angibt², versucht, in pathologisch veränderten Nierenschnitten eine Doppelfärbung dadurch herzustellen, dass er dieselben zunächst in Ehrlich'scher Anilinwassergentianaviolettlösung und darauf in Jodjodkaliumlösung behandelte. Die Kerne sollten violett, die Harncylinder braun gefärbt werden. Als er nun die so behandelten Schnitte in Alkohol behufs der Differenzierung und Entwässerung brachte, beobachtete er, dass die Schnitte sich vollständig und schnell entfärbten, d. h. dass die sonst in Alkohol verbleibende Kernfärbung verschwand. In dem Schnitte vorhandene Bakterien hatten sich aber hierbei nicht mit entfärbt; im Gegenteil: sie zeigten sich äusserst intensiv, dunkel tingiert. Gram hatte also ein Verfahren gefunden, die Gewebkerne zu entfärben, ohne die Bakterienfärbung anzutasten.

Das Gramsche Verfahren ist also kein eigentliches Färbungs-

¹ Gram. Fortschr. d. Med. 1884. No. 6.

² Gram. l. c. p. 186.

verfahren, sondern es ist ein Entfärbungsverfahren, und zwar ein Kernentfärbungsverfahren.

Das Wesentliche bei der Gramschen Methode, das, was dieselbe von den gewöhnlichen Färbungsmethoden unterscheidet, ist die Jodbehandlung der Präparate. Diese Jodbehandlung ist es auch, welche das Gramsche Verfahren zu einem Entfärbungsverfahren macht. Die Präparate verlieren zwar in der Jodlösung ihren Farbstoff nicht; sie verlieren ihn aber bei der folgenden Alkoholbehandlung, während nicht mit der Jodlösung behandelte Präparate, wie mehrfach bereits ausführlich erörtert, ihren einmal aufgenommenen Farbstoff an Alkohol nicht abgeben. Man kann sich sehr leicht davon überzeugen, dass in der Tat die Jodbehandlung dem hinterher anzuwendenden Alkohol die entfärbenden Eigenschaften verleiht: Man braucht nur einen etwas dickeren (zunächst mit Violett gefärbten) Schnitt auf ganz kurze Zeit (also nicht auf die sonst [cf. weiter unten] vorgeschriebenen 2 Minuten) in die Jodlösung zu bringen, und man wird dann konstatieren, dass der weiterhin angewandte Alkohol nur auf die oberflächlichsten Schichten des Schnittes (die durch die Jodlösung beeinflusst wurden) entfärbend einwirkt, nicht dagegen auf die tieferen Partien, in welche die Jodlösung bei der Kürze der Zeit nicht eindringen konnte.

Mit der Entdeckung dieses Kernentfärbungsverfahrens durch Gram war viel gewonnen. Es war die Möglichkeit eröffnet, jede beliebige Bakterienart in isolierter Färbung im Schnitte darzustellen und nach Belieben auch eine Gegenfärbung der Kerne eintreten zu lassen. Gram fand aber sofort, dass nicht alle Bakterienarten bei der geschilderten Entfärbungsmethode ihre Färbung behalten, sondern dass es Bakterienarten gibt, welche sich bei der geschilderten Behandlung ebenso wie die Kerne des Gewebes entfärben.

Die ursprüngliche Gramsche Vorschrift war die, dass die Schnitte aus Alkohol in die Ehrlichsche Anilinwassergentianaviolettlösung für mehrere Minuten gelangen. Hierauf werden sie in eine Jodjodkaliumlösung (1 Jod, 2 Jodkalium, 300 Wasser)¹ für mehrere

¹ Hinsichtlich der Herstellung dieser Lösung ist Folgendes zu bemerken. Wenn man die angegebenen Mengen Jod, Jodkalium und Wasser auf einmal zusammenbringt, so löst sich sofort das Jodkalium auf, und in der gewonnenen Jodkaliumlösung kommt es nur sehr langsam zu einer Lösung des Jods; jedenfalls braucht man so viele Stunden zur Herstellung der Flüssigkeit. Man geht deshalb besser so vor, dass man das Jod und das Jodkalium zunächst in eine möglichst kleine Menge Wasser bringt; man nimmt so wenig Wasser, dass das Jodkalium eben gelöst wird. In der resultierenden starken Jodkalium-

Minuten, darauf in Alkohol gebracht. Während sich der Schnitt in der Jodlösung glänzend schwarz gefärbt hat, gibt er in dem Alkohol sofort eine purpurrote Farbstoffwolke ab. Wird kein Farbstoff mehr ausgezogen, so kommt der Schnitt in Nelkenöl; hier verliert er eventuell noch etwas Farbstoff. Darauf wird er in Balsam eingeschlossen.

Befolgt man diese ursprüngliche Gram'sche Vorschrift genau, so wird man meist gute Resultate erzielen; mitunter aber führt diese Behandlung nicht zu einer genügenden Entfärbung der Kerne. Es gelingt jedoch durch bestimmte kleine Abänderungen das Verfahren so zu gestalten, dass es unter allen Umständen zu dem gewünschten Ziele führt.

Im Jahre 1886 habe ich¹ zuerst eine Modifikation des Gram'schen Verfahrens angegeben, die ich dann im folgenden Jahre ausführlich publiciert habe.² Diese Modifikation, welche unter der Bezeichnung des „Gram-Günther'schen“ Verfahrens bekannt geworden und der ursprünglichen Methode gegenüber vielfach mit Vorteil angewendet worden ist, unterscheidet sich dadurch von dem ursprünglichen Verfahren, dass nicht nur Alkohol, sondern daneben auch 3 proc. Salzsäure-Alkohol zur Extraktion des Farbstoffes benutzt wird; wesentlich ist aber, dass der Säurealkohol nur ganz vorübergehend zur Anwendung gelangt. Eine zweite Abweichung von der ursprünglichen Gram'schen Vorschrift liegt darin, dass nicht Nelkenöl (welches bei Gram eventuell noch zur Extraktion des Farbstoffes diente), sondern Xylol zur Verwendung gelangt.

Das Gram-Günther'sche Verfahren gestaltet sich nun im Speciellen folgendermassen:

1) Der Schnitt (NB. die Behandlung von Deckglaspräparaten siehe unten p. 180) gelangt aus Alkohol in (eben filtrierte) Ehrlich'sche Anilinwassergentianaviolett- (oder Methylviolett-) Lösung auf 1—2 Minuten.³ (Die Farblösung muss mindestens 12—24 Stunden alt sein [cf. p. 159]. Sie darf aber nicht zu alt sein. Ist sie bereits eine grössere Reihe von Tagen alt, so hat sie zuviel von ihrem Farbstoff bereits abgegeben; die Färbung wird dann wenig intensiv, die Resultate

lösung schmilzt das Jod sofort. In wenigen Sekunden hat man so die Lösung des Jods bewerkstelligt; man füllt dann die noch fehlende Quantität Wasser nach.

¹ In der mikroskopischen Technik von C. Friedländer, 3. Aufl. p. 50—51 (nach brieflicher Mitteilung an Fr.) angegeben.

² C. Günther. Deutsche med. Wochenschr. 1887. No. 22. p. 474.

³ Eine Ausnahme machen Tuberkulose- und Lepraschnitte. Die ersteren werden 12—24 Stunden, die letzteren $\frac{1}{2}$ Stunde gefärbt.

werden ungenügend. Aus diesem Grunde muss auch streng darauf gesehen werden, dass zur Bereitung der Lösung [cf. p. 159] wirklich gesättigte alkoholische Farbstofflösung verwandt wird.)

2) Herausnehmen des Schnittes mit der Nadel, Abtupfen der überschüssigen Farblösung auf Fliesspapier und Einbringen des Schnittes in Jodjodkaliumlösung (1 Jod, 2 Jodkalium, 300 Wasser; über die Herstellung der Lösung siehe oben p. 172, Anm. 1) auf 2 Minuten. (Der Schnitt liegt dabei, gut ausgebreitet, auf dem Grunde des Schälchens.)

3) In absoluten Alkohol auf $\frac{1}{2}$ Minute.

4) In 3proc. Salzsäure-Alkohol auf genau 10 Sekunden.

5) Mit Ablauf der 10 Sekunden sofortige Übertragung in neuen, bereits vorher bereit gestellten reinen Alkohol auf mehrere Minuten.

6) Noch ein oder mehrere Male (in nicht zu langen Pausen) Übertragung in frischen Alkohol bis zu maximaler Entfärbung (es darf sich schliesslich keine Farbstoffwolke mehr von dem Schnitte abheben).

7) In Xylol. Hier kann der Schnitt beliebig lange liegen. Er hält sich in dem Xylol unbegrenzt lange unverändert. Jedoch kann er, mit Xylol durchtränkt, sofort, d. h. spätestens $\frac{1}{2}$ Minute nach dem Einlegen in Xylol, übertragen werden

8) mit dem Spatel auf den Objektträger.

9) Nach dem Abtupfen des Xylolüberschusses wird ein Tropfen Xylol-Balsam aufgebracht und auf diesen das Deckglas gelegt.

Wenn man mit der Gramschen Behandlung der Präparate, speciell auch mit dem Gram-Güntherschen Verfahren, gute Resultate erhalten will, so hat man auf eine Reihe von Punkten sorgfältig zu achten.

Zunächst kommt es darauf an, dass man eine zweckentsprechende Farblösung verwendet. Ich habe schon oben unter „1)“ darauf aufmerksam gemacht, dass die Ehrlichsche Violettlösung mit Hilfe von wirklich gesättigter alkoholischer Farbstofflösung bereitet sein muss, und dass sie mindestens 12—24 Stunden alt sein muss, dass sie aber nicht eine grössere Reihe von Tagen alt sein darf. Geradezu ein Reagens auf die zweckentsprechende Qualität der Ehrlichschen Violettlösung stellen, wie ich finde, Actinomyces-Schnitte dar. Man hat sich bekanntlich bei dieser Mikroorganismenart wegen der Schwierigkeit, die die Färbung derselben den Autoren machte, die

grösste Mühe gegeben, passende Färbungs-procedures ausfindig zu machen; und doch ist nichts leichter, als den Actinomyces im Schnitte intensiv zu färben: die Gramsche Methode, speciell das Gram-Günthersche Verfahren, stellt ein ausgezeichnetes Mittel zu diesem Zwecke dar, aber nur, wenn man in jeder Beziehung richtig manipuliert. Vor Allem kommt hier die Beschaffenheit der Farblösung in Betracht: mit einer nicht genügend konzentrierten oder zu alten Anilinwasserviolettlösung bekommt man absolut negative Resultate.

Ein zweiter wesentlicher Punkt bei der Ausführung der Gramschen Methode ist die Art und Weise, wie der Alkohol angewendet wird. Ich habe oben unter „5)“ und „6)“ vorgeschrieben, den Alkohol mehrmals, und zwar in nicht zu langen Pausen, zu wechseln. Ich finde, dass es stets einen grossen Fehler darstellt, einen Schnitt längere Zeit in demselben Alkohol liegen zu lassen. Der Schnitt liegt dann in der Flüssigkeit, die der Alkohol soeben aus ihm extrahiert hat, und dieses längere Verweilen in dieser Flüssigkeit schädigt fast stets die Bakterienfärbung. Am besten verfährt man, wenn man den zur Entfärbung in den Alkohol gebrachten Schnitt mit der Nadel im Alkohol häufig hin- und herbewegt, ihn dann bald (spätestens nach etwa 1 Minute) in neuen Alkohol gibt, um ihn dort wiederum häufig zu bewegen und den Alkohol bald von Neuem zu wechseln.

Man hört so häufig bei der Gramschen Methode vor „zu langer Anwendung des Alkohols“ warnen; man liest häufig die Angabe, dass die und jene Bakterienart die Gramsche Färbung annehme, „aber nur bei kurzer Anwendung des Alkohols“ etc. Ich kann mich von der schädlichen Einwirkung der langen Beeinflussung der Präparate durch Alkohol — falls nur die Alkoholeinwirkung unter den obigen Kautelen geschieht — nicht überzeugen. So wie sich im Allgemeinen gefärbte Bakterienpräparate in ihrer Färbung dem absoluten Alkohol gegenüber resistent verhalten (cf. oben p. 156 ff.), so sind auch ganz im Allgemeinen nach der Gramschen Methode gefärbte Bakterienpräparate in ihrer Färbung schier unbegrenzt alkoholresistent.

Will man diese Tatsache demonstrieren, so nehme man einen Schnitt, der Bakterienmaterial enthält, welches sich nach der Gramschen Methode färbt; man behandle diesen Schnitt unter den oben angegebenen Kautelen nach der Gram-Güntherschen Methode, bringe ihn aber aus dem Alkohol schliesslich nicht in Xylol hinein, sondern in eine mit Glasstöpsel zu verschliessende kleine Flasche, die

mit absolutem Alkohol („Alcohol absolutus“ des Deutschen Arzneibuches) voll angefüllt ist. Man verschliesse die Flasche und lasse sie im Dunkeln stehen. Nach 8 Tagen nehme man den Schnitt heraus, bringe ihn in Xylol und dann, wie oben angegeben, auf den Objektträger in Balsam. Die mikroskopische Betrachtung zeigt jetzt, dass die Färbung unverändert erhalten geblieben ist. Eine Ausnahme in dieser Beziehung habe ich nur bei *Actinomyces*-Schnitten gesehen: Mit allen (oben genannten) Vorsichtsmassregeln nach Gram-Günther hergestellte Präparate verlieren, in absoluten Alkohol eingelegt, zwar nicht innerhalb einer kürzeren Reihe von Stunden, aber innerhalb 24 Stunden etwa, ihre Farbe wieder. Es scheint sich hier um eine spezifische Eigentümlichkeit dieses Mikroorganismus zu handeln.

Will man bei der Gramschen Behandlung eine Gegenfärbung der Kerne erzielen, so kann man, wie das Gram tat, die in Alkohol entfärbten Schnitte auf einen Augenblick in wässrige Bismarckbraunlösung tauchen, dann wieder in Alkohol entwässern und nach der Passage durch Xylol in Balsam einschliessen. Statt des Bismarckbraun lässt sich auch Fuchsin zur Nachfärbung verwenden. Mitunter bekommt man bei derartigen Nachfärbungen ganz gute Resultate. Häufig aber verlieren die Bakterien bei dieser Manipulation etwas von der Präcision ihrer Färbung, und bei Streptokokken-Schnitten werden die Kokken, wie ich¹ gefunden habe, bei dieser Gelegenheit sogar vollständig entfärbt oder vielmehr umgefärbt: sie nehmen die angewendete Kontrastfarbe an. Es empfiehlt sich also die nachträgliche Grundfärbung mit Bismarckbraun oder Fuchsin im Allgemeinen durchaus nicht.

Ein anderes Verfahren der Grundfärbung bei der Gramschen Schnittbehandlung ist jedoch für alle Fälle durchaus zu empfehlen. Bei diesem Verfahren wird die Kernfärbung vor der Bakterienfärbung vorgenommen. Die ungefärbten Schnitte gelangen hier aus dem Alkohol

1) in Wasser auf mehrere Minuten, darauf

2) in soeben filtrirte Pikrokarminalösung² 2—5 Minuten.

¹ C. Günther. cf. Deutsche med. Wochenschr. 1887. p. 474.

² Die Lösung stellt man sich nach Friedländer (Mikroskopische Technik. 3. Aufl. 1886. p. 35) so her, dass man eine Lösung von Karmin in Ammoniak (1 Karmin, 1 Ammoniak, 50 Wasser) zurecht macht und zu dieser so viel gesättigte wässrige Pikrinsäurelösung zusetzt, bis der entstehende Niederschlag (Karmin) beim Umrühren nicht mehr gelöst wird. Eine Spur Ammoniakzusatz löst den Niederschlag wieder auf. Diese Vorschrift hat sich

3) Sie werden darauf in vier- bis fünfmal erneuertem Wasser ausgewaschen und dann

4) in Alkohol gebracht.

Die Schnitte haben nun eine wundervolle Kernfärbung (Karmin) angenommen. In dem Alkohol können sie beliebig lange, ohne sich zu verändern, aufbewahrt werden. Man kann sie dann zu beliebiger Zeit der Gramschen resp. Gram-Güntherschen Behandlung unterwerfen, die genau so ausgeführt wird, als wenn es sich um vollständig ungefärbte Schnitte handelte. Die Karminfärbung der Kerne wird durch die Gramsche Behandlung in keiner Weise alteriert.

Wie wir oben schon angaben, bleiben bei der Kernentfärbung nach der Gramschen Methode eine Reihe von Bakterienarten gefärbt; eine andere Reihe von Arten teilen das Schicksal der Kerne und entfärben sich. Man sagt von den ersteren auch: „Sie färben sich nach der Gramschen Methode“, von den anderen „sie färben sich nicht nach der Gramschen Methode“. Man sagt auch einfach „sie färben sich nach Gram“ resp. „nicht nach Gram“. Eine jede Bakterienart stellt sich also entweder auf die eine oder auf die andere Seite.¹

mir stets bewährt. — Filtration der Pikrokarminlösung kurz vor dem Gebrauche ist deshalb notwendig, weil diese Lösung, wenigstens die im Handel käufliche, gewöhnlich lebende Mikroorganismen (ich fand namentlich Hefezellen häufig) enthält, die zunächst — durch die Filtration — entfernt werden müssen, wenn man nicht sehr störende Beimengungen im Präparate haben will. Zur Verhinderung des Wachstums von Mikroorganismen in der Pikrokarminlösung gibt man der letzteren nach Friedländers Empfehlung auf je 100 ccm einige Tropfen Phenol zu.

¹ Diese Meinung wird von manchen Autoren bestritten. Hier will ich mich auf die folgenden Citate beschränken: O. E. R. Zimmermann („Die Bakterien unserer Trink- und Nutzwässer etc.“ Erste Reihe. Chemnitz 1890. p. 103) führt eine Reihe von die Gelatine nicht verflüssigenden fluorescierenden Bacillen auf, von denen er angibt, dass sie sich nach Gram färben, falls man das Material sehr jungen Kulturen entnimmt und die Präparate nur sehr kurze Zeit in Alkohol spült. Von der Richtigkeit dieser Angabe habe ich mich nicht zu überzeugen vermocht; die mir zugängigen Stämme verhielten sich, auch in jüngsten Kulturen, stets gram-negativ. — Heubner (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 56. 1902. p. 370) citiert einen Fall, in welchem sich der aus entzündlichem Exsudat gewachsene Meningococcus am 7. und am 33. Tage der Kultivierung gramnegativ, am 20. grampositiv verhielt. — Grimme (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 88) ist der Ansicht, dass sich die verschiedenen Bakterienarten bei der Gramschen Behandlung verschieden leicht bezw. schwer entfärben. Weitere Untersuchungen über dieses Thema siehe bei Neide (ebenda. Bd. 35. 1904. p. 508 ff.). Die letzteren Arbeiten stammen aus dem Laboratorium von A. Meyer (Marburg).

Von den pathogenen Bakterienarten färben sich nach Gram (d. h. bleiben gefärbt, während sich die Kerne entfärben):

- der Milzbrandbacillus,
- der Tuberkelbacillus,
- der Leprabacillus,
- der Diphtheriebacillus,
- der Bacillus der Mäusesepsicaemie und des Schweinerotlaufs,
- der Tetanusbacillus,
- die Streptokokken (Erysipel, Pyaemie, Phlegmone),
- die pyogenen Staphylokokken,
- der *Diplococcus pneumoniae* A. Fraenkel,
- der *Micrococcus tetragenus*.

Ausserdem gehört in diese Gruppe

- der *Actinomyces bovis* s. *hominis*.

Es färben sich nicht nach Gram (d. h. entfärben sich zusammen mit den Kernen):

- der Typhusbacillus,
- das *Bacterium coli commune*,
- der Rotzbacillus,
- der Influenzabacillus,
- der Pestbacillus,
- der Bacillus der Septicaemia haemorrhagica (Hühnercholera, Kaninchensepticaemie, Schweineseuche, Rinder- und Wildseuche etc.),
- der Kommabacillus der Cholera asiatica sowie verwandte Arten,
- der Bacillus pneumoniae Friedländer,
- der Gonorrhoeococcus,
- die Spirochaete des Recurrensfiebers.

Der Bacillus des malignen Ödems sowie der Rauschbrandbacillus, welche früher ebenfalls als Bakterienarten galten, die sich nach Gram nicht färben, haben nach den Ermittlungen von Kutscher¹ in der That die Eigenschaft, sich nach Gram zu färben.

Haben wir oben angegeben, dass in Schnitten, die sich für die Gramsche Behandlung eignen, die Kerne sich bei dieser Behandlung entfärben und allein die Bakterien gefärbt zurückbleiben, so müssen wir dieser Angabe jetzt eine gewisse Einschränkung auferlegen. Es gibt, von den Bakterien abgesehen, bestimmte Bestandteile des Gewebes, welche bei der Gramschen Entfärbung die einmal angenommene Färbung stets beibehalten. Dies sind:

¹ Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 339.

- 1) die sogenannten Kernteilungsfiguren,
- 2) die Mastzellenkörner (cf. p. 153),
- 3) die Hornschicht der Epidermis.

Ferner halten auch die serösen Überzüge der Organe und die angrenzenden Zonen der letzteren der Gramschen Behandlung gegenüber die Färbung ausserordentlich fest.

Es ist hier zu bemerken, dass von pflanzlichen Objekten nicht etwa nur bestimmte Bakterienarten bei der Gramschen Entfärbung gefärbt bleiben, sondern auch andere Dinge; den Hefezellen z. B. scheint ganz im Allgemeinen die Eigenschaft zuzukommen, sich nach der Gramschen Methode intensiv zu färben.¹

Die Gramsche Methode ist übrigens nur auf ganz bestimmte Farbstoffe beschränkt. Mit Fuchsin, mit Methylenblau, mit Bismarckbraun wird man nie Resultate bekommen. Einzig und allein anwendbar sind die sogenannten Pararosaniline. Wir verdanken diese Kenntnis Unna, welcher die bei der Gramschen Methode in Betracht kommenden Verhältnisse zum Gegenstande einer ausführlichen Studie² gemacht hat. Den Pararosanilinen, zu denen Methylviolett, Gentianaviolett und Viktoriablau gehören, stehen die Rosaniline gegenüber. Beide Gruppen leiten sich ab von dem aus dem Methan CH_4 abgeleiteten Triphenylmethan $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{H}$, aus dem durch Einführung dreier Amidogruppen und einer Hydroxylgruppe das farblose Pararosanilin oder Triamidotriphenylkarbinol $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2)_3\text{OH}$ wird. Das salzsaure Salz des letzteren ist eins der färbenden Pararosaniline und hat die Zusammensetzung $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2\text{Cl}$. Die Rosaniline unterscheiden sich dadurch von den Pararosanilinen, dass statt einer der drei Phenylgruppen eine Toluyllgruppe (statt C_6H_5 also $\text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3$) in das Methan eintritt. Wie gesagt, sind nur die Pararosanilinverbindungen (Methylviolett, Gentianaviolett, Viktoriablau) für die Behandlung nach Gram anwendbar. Der Grund hierfür ist nach Unna die starke Verwandtschaft, welche diese Farbstoffe zu dem Jod besitzen.

Man kann übrigens, wie ich gefunden habe, die Gramsche Methode resp. meine Modifikation dieser Methode auch mit der oben (p. 152) bereits erwähnten Unnaschen Antrocknungsmethode kombinieren. Speziell für Leprasehnitte habe ich dies mit Vorteil

¹ cf. Rabinowitsch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1895. p. 24. — In der 2. Auflage dieses Buches (1891) publicierte ich auf der dortigen Taf. II, Fig. 7, ein nach Gram gefärbtes Hefepreparat.

² Unna, Die Rosaniline und die Pararosaniline. Eine bakteriologische Farbenstudie. (Monatsh. f. prakt. Dermat. Ergänzungsheft 1. 1887.)

getan. Die Schnitte werden zu dem Zwecke, nach der maximalen Entfärbung in Alkohol, nicht in Xylol, sondern (entweder direkt oder nach vorheriger Behandlung mit Wasser) mit dem Spatel auf den Objektträger gebracht, dort nach der Unnaschen Vorschrift angetrocknet und dann in Balsam eingeschlossen.

Auch für Deckglaspräparate kann man die Gramsche Methode verwenden. Doppelfärbungen, in der oben (p. 176) angegebenen Weise unter Anwendung von Pikrokarmin hergestellt, geben hier (bei Ausstrichpräparaten von Gewebssaft etc.) oft die schönsten Bilder. Man geht bei der Färbung von Deckglaspräparaten nach Gram am besten so vor:

Das Präparat (welches event. mit [vorher filtriertem; cf. p. 176, Anm. 2] Pikrokarmin vorgefärbt, dann mit Wasser abgespült und wieder getrocknet ist) wird mit der Pincette gefasst und

1) mit Ehrlichscher Anilinwasser-Violett-Lösung c. $\frac{1}{2}$ Minute lang gefärbt. (Die Lösung muss auch hier, wie bei der Schnittfärbung [cf. p. 173], 12—24 Stunden alt sein; sie muss auf die zu färbenden Deckglaspräparate auffiltrierte werden.)

2) Die Farblösung wird abgegossen, und es wird Jodjodkaliumlösung (cf. p. 172) auf das Präparat gebracht, welche man c. 1 Minute darauf hin- und herfliessen lässt.

3) Dann wird die Jodlösung abgegossen und das Präparat mit Alkohol absolutus (nicht Salzsäure-Alkohol) gespült, den man (am besten unter Bewegen) eine bis einige Minuten — bis zu maximaler Entfärbung — einwirken lässt; während dieser Zeit wird der abfliessende Alkohol mehrmals durch frischen Alkohol ersetzt.

4) Das Präparat wird unter dem kräftigen Strahle der Wasserleitung abgespült, abgeblasen, getrocknet und in Xylolbalsam eingeschlossen.

Bei nach Gram hergestellten Deckglaspräparaten kann man schöne Doppelfärbungen ausser durch die oben genannte Karminvorfärbung in geeigneten Fällen auch dadurch erhalten, dass man die Präparate mit einer wässrig-alkoholischen Eosinlösung (cf. p. 128) nachfärbt; namentlich für Blutpräparate eignet sich das Verfahren.

Die Gramsche Behandlung bringt bei den Bakterien nur den Protoplasmakörper, nie die Hüllen und Geisseln, gefärbt zur Anschauung.

An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass — namentlich gilt das für Deckglaspräparate — die Erscheinungsweise der nach Gram entfärbten Bakterienzellen nun

nicht etwa eine solche ist, dass man bei der gebräuchlichen Betrachtung der Präparate mit Ölimmersion und offenem Abbeschen Kondensor absolut nichts von Färbung an den Zellen sähe: die entfärbten Bakterienzellen zeigen im Gegenteil stets noch einen, zwar mehr oder weniger matten, aber doch immerhin noch wahrnehmbaren violetten Farbenton. Man darf aber keinesfalls durch diesen Befund sich gelegentlich verleiten lassen davon zu sprechen, dass diese Zellen nach Gram gefärbt seien: Der positive Ausfall der Gramschen Färbung dokumentiert sich stets durch einen äusserst kräftigen, dunkelen, schwarzblauen Farbenton, welcher mit der oben beschriebenen blassen Färbung gar nicht zu verwechseln ist.

Ausser meiner Modifikation der Gramschen Methode sind noch mehrere andere Modifikationen angegeben worden, unter denen besonders die oben (p. 153) bereits erwähnte Weigertsche „Methode zur Färbung von Fibrin und von Mikroorganismen“¹ sich bewährt und ausgedehnte Anwendung gefunden hat. Weigert färbt den Schnitt in Ehrlich'scher Anilinwassergentianaviolettlösung, spült ihn in Wasser oder Kochsalzlösung ab, bringt ihn dann mit dem Spatel auf den Objektträger, tupft ihn mit Fliesspapier ab, behandelt ihn darauf mit der oben genannten Jodjodkaliumlösung, tupft ihn wieder ab, betropft ihn mit Anilin (Anilinöl), welches die Differenzierung bewirkt und den Schnitt zugleich entwässert (cf. p. 149). Dann wird das Anilin mit Xylol entfernt und der Schnitt in Balsam eingeschlossen. Das Fibrin, Hyalin etc. werden bei dieser Behandlung intensiv blau, die Mikroorganismen dunkelviolett.

Unna²) hat empfohlen, die ursprüngliche Gramsche Vorschrift dahin abgeändert anzuwenden, dass man das Jod nicht als solches der Jodkaliumlösung zusetzt, sondern dass man es mit Hülfe von Wasserstoffsuperoxyd, welches der Jodkaliumlösung zugefügt wurde, in die Gewebe einführt.

Nicollé³ hat die Gramsche Methode dahin modificiert, dass er die Färbung nicht mit Anilinwassergentianaviolett, sondern mit Karbolviolett (10 ccm gesättigte alkoholische Violettlösung + 100 ccm 1 proc. Karbolwasser) vornimmt; nach der Einwirkung der Jodjodkaliumlösung entfärbt er mit Alcohol absolutus, dem ein Drittel Aceton zu-

¹ C. Weigert. Fortschr. d. Med. 1887. No. 8.

² Unna, Die Rosaniline und Pararosaniline. (Monatsh. f. prakt. Dermatol. Ergänzungsheft 1. 1887.)

³ Nicollé. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 665 ff.

gefügt ist; Nachfärbung findet teils mit Eosin, teils mit Fuchsin statt, je nach den vorliegenden Objekten.

Über die Wirkung verschiedener Alkohole als Entfärbungsmittel bei der Gramschen Methode hat Kiskalt¹ eine vergleichende Studie geliefert.

Eine von der Gramschen wesentlich abweichende Färbungsmethode, welche aber die Eigentümlichkeit besitzt, dass durch sie dieselben Bakterienarten gefärbt werden, die sich bei der Gramschen Behandlung färben, und dass andererseits die gram-negativen Arten auch durch sie sich nicht färben lassen, hat Claudius² (1897) gefunden. Diese „Methylviolett-Pikrinsäuremethode“, wie Claudius³ sein Verfahren später genannt hat, benutzt zur Färbung 1 proc. wässrige Methylviolettlösung; die Präparate werden aber dann nicht wie bei Gram in Jodjodkaliumlösung gebracht, sondern mit einer halbgesättigten wässrigen Pikrinsäurelösung (1 Teil gesättigte Lösung + 1 Teil Wasser) behandelt. Nach sorgfältigem Waschen mit Wasser werden Schnitte mit öfter erneuertem Nelkenöl entfärbt (Technik der Behandlung wie bei der oben [p. 181] genannten Weigertschen Modifikation des Gramschen Verfahrens), das Nelkenöl wird dann durch Xylol entfernt und der Schnitt schliesslich in Balsam eingeschlossen. Trockenpräparate werden nach der Methylviolett- und Pikrinsäurebehandlung in Wasser gewaschen, getrocknet, mit Chloroform entfärbt und nach dem Trocknen in Kanadabalsam eingeschlossen. — Bei der Claudius'schen Behandlung färben sich die Mikroorganismen dunkelindigoblau, die Kerne des Gewebes etc. gelb. Eine Vorfärbung der Kerne lässt sich mit Lithiumkarmin erzielen.

¹ Kiskalt. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 281 ff.

² Claudius. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 332.

³ Claudius. Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 581, Anm.

V.

Allgemeine Methodik der Bakterien- züchtung.

1. Einleitendes.

Wenn es sich darum handelt, Genaueres über irgend welche Bakterien zu erfahren, die sich in der Natur irgendwo uns darbieten, sei es innerhalb des erkrankten Tierkörpers, sei es innerhalb eines bestimmten Trinkwassers oder an irgend einem anderen Orte, so wird man sich in der Regel nicht damit begnügen dürfen, die Bakterien mikroskopisch zu untersuchen; man würde so weiter nichts feststellen können als ihre Form und ihr Verhalten zu Farblösungen und sonstigen Reagentien. Es würde vielmehr durchaus notwendig werden, den Versuch zu machen, die Bakterien zur Vermehrung zu bringen, sie zu züchten, zu kultivieren. Erst die Kultur lässt bei vielen morphologisch gleichen oder sehr ähnlichen Arten Unterschiede der Arten hervortreten, und für die Diagnosticierung einer bestimmten Art ist die Kultur gewöhnlich gar nicht zu umgehen (vergl. oben p. 90).

Es kann nun vorkommen, dass die Natur uns im gegebenen Falle die Bakterien bereits in Reinkultur darbietet, d. h. dass sich an dem Fundorte nur einer einzigen Bakterienart angehörige Individuen, unvermischt mit Individuen anderer Arten, vorfinden. In diesem Falle würden wir nichts weiter zu tun haben, als beliebige Teile dieser natürlichen Reinkultur auf einen passenden keimfreien, natürlichen oder künstlichen Nährboden zu übertragen. Auf diesem Nährboden würde sich die eingesäte Art vermehren; und wir hätten dann durch beliebige Variation der Kulturbedingungen Gelegenheit, das Verhalten der Art unter den verschiedensten äusseren Verhältnissen, mithin ihre Eigenschaften nach allen Richtungen hin, zu studieren. Dieser Fall findet sich z. B. häufig dann, wenn es sich um Tierkrankheiten handelt,

die durch die Einwanderung einer bestimmten Bakterienart in den Tierkörper und durch die Vermehrung dieser Art im Blute des Tieres bedingt sind. Ein jeder Blutstropfen wird dann eine Reinkultur der bestimmten Bakterienart enthalten.

In den meisten Fällen liegen jedoch die Dinge so, dass die Natur nicht eine Reinkultur, sondern ein Gemisch verschiedener Bakterienarten darbietet. Wollen wir dann Genaueres über diese Arten erfahren, so müssen wir die Arten von einander trennen, die einzelnen Arten von einander isoliert in Reinkultur zu gewinnen suchen. Ein methodisches, zielbewusstes Vorgehen in dieser Richtung ist erst durch Rob. Koch ermöglicht worden. Kochs Methoden der Reinkultivierung der Bakterien sind derart konstruiert, dass wir jedesmal die verschiedenen Bakterienarten, die sich in einem bestimmten Bakteriengemische vorfinden, in isolierten Reinkulturen zu gewinnen im Stande sind, falls nur diese Arten auf dem zur Anwendung gebrachten Nährboden und unter den sonstigen bestehenden Bedingungen überhaupt zu gedeihen vermögen.

Die Zeit vor Koch arbeitete fast ausschliesslich mit flüssigen Nährböden. Koch¹ schuf (1881) den durchsichtigen, festen Nährboden. In dieser Umwandlung liegt die Basis der modernen Bakteriologie.

Ist die Aufgabe gestellt, mit Hilfe eines flüssigen Nährbodens die verschiedenen Arten, welche sich in einem Bakteriengemische vorfinden, von einander zu sondern, in isolierten Reinkulturen zu gewinnen, so kann dies nur so geschehen, dass man aus dem Bakteriengemische eine einzelne Bakterienzelle herausnimmt und diese, unvermischt mit andern Zellen, in ein beliebiges Quantum des vorher keimfrei gemachten flüssigen Nährbodens überträgt. Hat man wirklich nur eine einzelne Zelle übertragen, ist der Nährboden sicher keimfrei gewesen, so muss jetzt, falls der Nährboden überhaupt passend ist, eine Reinkultur gelingen.

Aber wie überträgt man eine einzelne Zelle? Man hat dies durch weitgehende Verdünnungen des Bakteriengemisches mit sterilisiertem Wasser zu ermöglichen gesucht. Man ging mit der Verdünnung so weit, dass auf eine abmessbare Menge der Flüssigkeit der Schätzung nach nur ein einzelner Keim kam. Übertrug man nun diese Menge der Flüssigkeit, so entstand mit Wahrscheinlichkeit eine

¹ R. Koch, Zur Untersuchung von pathogenen Organismen. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 1 ff.; dort p. 21 ff. beschreibt Koch seinen neuen Nährboden, die „Nährgelatine“, und die Gesichtspunkte, welche ihn dazu führten, denselben zu konstruieren.

Reinkultur, da man mit Wahrscheinlichkeit nur einen einzelnen Keim übertragen hatte. Wie aber war eine Kontrolle darüber möglich, dass wirklich nur ein einzelner Keim übertragen war, dass ihm nicht mechanisch andere anhängen? Wie war es möglich, die Entwicklung der Kultur aus dem einen Keime mikroskopisch zu verfolgen und es so über alle Zweifel zu erheben, dass man es wirklich mit einer Reinkultur zu tun hatte? Alle diese Dinge boten so unendliche Schwierigkeiten, dass an eine universelle Anwendbarkeit dieser Methode zum Zwecke der Reinkultur nicht gedacht werden konnte. Lister¹ war übrigens der Erste, welcher (1877) mit Hilfe der beschriebenen Verdünnungsmethode² eine Bakterienreinkultur erzielte, nachdem dieselbe vorher schon von Brefeld für Schimmelpilze mit Erfolg angewendet worden war.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass zur Herstellung von Hefe-reinkulturen — hier handelt es sich um erheblich grössere Zellen als bei den Bakterien — jetzt vielfach Methoden benutzt werden, welche ebenfalls von dem Grundsatz ausgehen, dass die Entwicklung der Kultur aus einer einzelnen Zelle erfolge, welche aber dabei die Forderung stellen, dass diese Entwicklung aus einem Keime von Anfang an mikroskopisch sicher gestellt werde (Hansensche Gelatinekultur, Lindnersche Tröpfchenkultur).³ Hier sei auch die (1876) von Salomonsen⁴ angegebene Methode der Isolierung von Bakterien durch die Kultur in flüssigem Nährboden erwähnt, der in Haarröhrchen aufgesogen war (Zustandekommen von sichtbaren Bakterienvegetationen an cirkumskripten Stellen des Röhrchens); ferner das jüngst von Gabritschewsky⁵ angegebene Princip, die geringere oder lebhaftere Eigenbeweglichkeit bezüglich der Bakterienarten bzw. ihr Fortbewegungsvermögen in Flüssigkeiten dazu zu benutzen, die Zellen an isolierten Stellen der Kulturflüssigkeit abzufangen und so Reinkulturen unter Benutzung flüssiger Nährböden zu ermöglichen. Dass die beiden letztgenannten Methoden ebenso wie die oben citierte Verdünnungs-

¹ Jos. Lister. On the lactic fermentation etc. (Path. Society of London Dec. 18. 1877; Transactions 1877/78.) Dort p. 447 beschreibt Lister die Verdünnungsmethode, die er anwandte, um aus Milch die säuernde Bakterienart, das „Bact. lactis“, reinzuzüchten.

² Ausführlicheres hierüber findet man in Hueppes „Methoden der Bakterienforschung“. 5. Aufl. Wiesbaden. 1891. p. 306 ff.

³ cf. P. Lindner, Mikroskopische Betriebskontrolle in den Gärungsgewerben. Berlin. 1895. p. 69.

⁴ Salomonsen. cf. Hueppe, Methoden der Bakterienforschung. 5. Aufl. Wiesbaden. 1891. p. 319.

⁵ Gabritschewsky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 115.

methode einer systematischen Anwendung nicht fähig sind, dass die Erfolge hier stets mehr oder weniger vom Zufall abhängen müssen, liegt auf der Hand.

Wir sagten bereits, dass erst die Einführung des festen (durchsichtigen) Nährbodens durch R. Koch eine systematische Gewinnung von Bakterienreinkulturen ermöglicht hat, und dass sie die Grundlage der modernen Bakterienwissenschaft darstellt. Der fundamentale Unterschied zwischen dem flüssigen und dem festen Nährboden ist der, dass der flüssige Nährboden die verschiedenen Bakterienvegetationen, die sich in oder auf ihm bilden, in unkontrollierbarer Weise durch einander geraten lässt, während dieselben, in festem Nährboden wachsend, vermöge der Konsistenz des letzteren an Ort und Stelle isoliert von einander fixiert bleiben. Ist nun der feste Nährboden nebenbei noch durchsichtig, so ist eine makroskopische und mikroskopische Kontrolle der verschiedenen Vegetationen in jedem Augenblicke ermöglicht, und damit die Erzielung von Reinkulturen eigentlich vollendet. Wir werden uns deshalb zur Isolierung der Bakterien stets des festen Nährbodens bedienen; flüssige Nährböden können nur in Frage kommen, wenn wir bereits Reinkulturen vor uns haben.

Zur Isolierung der Bakterien, zur methodischen Herstellung von Reinkulturen sind also feste, durchsichtige Nährböden erforderlich. Solche Nährböden erhält man nach Kochs Vorgang durch Zusatz von gelatinierenden Substanzen zu passenden Nährlösungen. Da die Bakterien je nach den Arten aber verschiedene Ansprüche an den Nährboden stellen, so wird man sich nicht auf eine einzige Nährlösung beschränken dürfen, sondern man muss die Zusammensetzung der Nährlösung je nach dem Bedürfnisse variieren. Koch¹ konstruierte sich so verschiedene „Nährgelatinen“ durch Zusatz von Gelatine zu Heuinfus, Weizeninfus, Humor aqueus, Fleischextrakt- und Peptonlösung, Fleischinfus und Peptonlösung, Blutserum.

Zur Kultivierung von Pilzen sehr geeignet erwiesen sich mit Pflaumendekokt oder Pferdemitdekokt hergestellte Nährgelatinen.

Zur Züchtung von pathogenen Organismen ganz besonders geeignet fanden Koch und Loeffler² eine Nährlösung, welche aus Fleischinfus mit Pepton- und Kochsalzzusatz besteht, und die durch Natriumphosphat oder Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht wird. Diese Pepton-Kochsalz-Bouillon bildet die Basis

¹ Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 27, 28.

² Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 27; Loeffler. Ebenda. p. 169.

der wichtigsten Nährböden, welche in dem bakteriologischen Laboratorium heutzutage angewendet werden. In Verbindung mit Gelatine bildet sie den gewöhnlich einfach als „Kochsche Nährgelatine“ bezeichneten Nährboden; in Verbindung mit Agar bildet sie das weiterhin noch zu besprechende „Nähragar“; ohne Zusatz wird sie als „Nährbouillon“ angewendet.

Anhangsweise möge hier erwähnt werden, dass Beijerinck¹ (1889) eine eigentümliche Methode angegeben hat, die Bedürfnisse an Nährsubstanzen für einen gegebenen Fall zu ermitteln. Er verteilt eine Reinkultur der Bakterien- (oder Hefen- etc.) Art, deren Bedürfnisse ermittelt werden sollen, in geschmolzener Gelatine oder in Agar, denen die notwendigen Nährsubstanzen zunächst noch nicht zugesetzt sind, giesst die so beschickte Gelatine resp. das Agar auf eine Platte etc. aus, lässt das Ausgegossene erstarren und bringt nun auf die Oberfläche der erstarrten Gelatine resp. des Agar an verschiedenen Stellen Tröpfchen von Lösungen verschiedener einzelner Nährsubstanzen. Die Stoffe diffundieren in die erstarrte Gelatine etc. hinein, und es kommt dort zu dem ausgiebigsten Wachstum, wo (wie z. B. event. in dem gemeinsamen Diffusionsfeld differenter Tröpfchen) die Nährsubstanzen in der günstigsten Zusammensetzung vorhanden sind. Es entsteht auf diese Weise eine Entwicklungsfigur auf der Platte, welche Beijerinck „Auxanogramm“ nennt; die Methode bezeichnet er als „Auxanographie“.

Es sei hier ferner das heutzutage in der bakteriologischen Praxis vielfach verwendete Princip erwähnt, in vorliegendem bakterienhaltigen Material, welches auf das Vorhandensein einer bestimmten, in ihm vielleicht nur in geringer Menge enthaltenen Bakterienart geprüft werden soll, eine einseitige Vermehrung gerade dieser Art dadurch hervorzurufen, dass man das Material in flüssigen Nährboden einsät, dessen Zusammensetzung so gewählt wird, und der unter solche äusseren Verhältnisse (Temperatur etc.) gebracht wird, dass für die Vermehrung der bezüglichen Bakterienart möglichst günstige Bedingungen geschaffen werden (Anreicherungsverfahren, Anhäufungsversuche). Nach diesem Princip lassen sich auch aus der Natur bzw. aus den unter natürlichen Verhältnissen anzutreffenden Bakteriengemischen bestimmte Arten (Erreger spezifischer Gärungen etc.) in Massenkulturen gewinnen, die zwar zunächst noch keine Reinkulturen zu sein brauchen, aus denen sich aber mit Hilfe des festen Nährbodens dann leicht Reinkulturen darstellen lassen.

¹ Beijerinck. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 347.

2. Die Darstellung der wichtigsten bakteriologischen Nährböden. Nährgelatine, Nähragar, Nährbouillon, Blutserum, Kartoffel, Ei, Brotbrei etc.

Die „Nährgelatine“¹ wird folgendermassen dargestellt: Man übergiesst

500 g fettfreies gehacktes oder geschabtes Rindfleisch²
mit 1 l destilliertem Wasser
und lässt das Gemisch, nachdem man das Fleisch möglichst gleichmässig in dem Wasser verteilt und hinterher noch mehrmals umgerührt hat, 12—24 Stunden an einem kühlen Orte stehen. Im Sommer empfiehlt sich hierzu der Eisschrank. Dann giesst man das Gemisch auf ein reines leinenes Tuch, welches über einen grossen Glastrichter hinweggelegt ist, und lässt das „Fleischwasser“ hindurchlaufen. Ist die ganze Menge aufgegossen, so kann man die Zipfel des Tuches zusammennehmen und nun durch vorsichtiges Drücken und Pressen des Tuches mit der Hand das Durchfliessen der Flüssigkeit beschleunigen. Man presst so lange, bis man 1 l Fleischwasser erhalten hat. Das Fleischwasser ist eine Lösung der löslichen Substanzen des Muskels; es reagiert gewöhnlich (in Folge seines Gehaltes an Milchsäure) sauer.

Anstatt des Fleischwassers kann auch eine Fleischextraktlösung als Konstituens der Nährgelatine benutzt werden; man nimmt 10 g Liebig'sches Fleischextrakt auf 1 l Wasser. Die resultierende Nährgelatine ist bräunlich gefärbt, während bei der Verwendung von Fleischwasser ein ungefärbter Nährboden erhalten wird.

In das Fleischwasser (resp. die Fleischextraktlösung) hinein wird nun gegeben:

100 g Gelatine (10 0/0),
10 g Pepton (1 0/0),
5 g Kochsalz (1/2 0/0).

Es gibt im Handel viele verschiedene Sorten von Gelatine. Wir verwenden für unsere Zwecke die gute weisse Speisegelatine der Küche, die eine gute Erstarrungsfähigkeit besitzt. Was das zu ver-

¹ cf. R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 24 ff.

² Am zweckmässigsten nimmt man Fleisch in Stücken, welches man selbst (in der Fleischhackmaschine) zerkleinert. Man schützt sich so am besten vor Präservesalz- (Natriumsulfit- etc.) Beimischungen, welche in den Nährböden störend wirken.

wendende Pepton angeht, so hat sich unter den vielen im Handel befindlichen Sorten am meisten das „Peptonum siccum“ von Friedr. Witte in Rostock für unsere Zwecke bewährt. Es stellt ein weissgelbliches Pulver dar, dessen wässrige Lösung alkalisch reagiert.

Das Gemisch von Fleischwasser, Gelatine, Pepton und Kochsalz lässt man nun zunächst etwas stehen, damit die Gelatine aufquillt, und bringt dasselbe dann bei mässiger Erwärmung (durch Einstellen in 40—50° C. warmes Wasser) zur Lösung. Die Erwärmung soll hierbei niemals so weit gehen, dass das Muskeleiweiss beginnt ausgefällt zu werden.

Ist die ganze Menge der Gelatine und des Peptons gelöst, so hat man nun eine deutlich sauer reagierende Flüssigkeit vor sich. Die saure Reaktion (welche das Gemisch namentlich der zugesetzten Gelatine verdankt) ist aber bei einem Nährboden, welcher zur Züchtung von Bakterien gebraucht werden soll, zu vermeiden (vergl. oben p. 30). Das Gemisch muss also neutralisiert werden. Man bedient sich dazu einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumkarbonat (oder auch einer 5proc. Lösung von Natriumhydroxyd), die, zuerst in grösserer Quantität, dann vorsichtiger, tropfenweise, mit Hülfe einer Pipette so lange zugesetzt wird, bis das Lakmuspapier eben ganz schwache alkalische Reaktion anzeigt.¹ — (Die verschiedenen Bakterienarten verhalten sich übrigens, wie bereits oben p. 31 angedeutet wurde, bezüglich des Optimums der Alkaleszenz verschieden in ihren Ansprüchen; auch bezüglich der Art des zur Neutralisierung gebrauchten Zusatzes sind die Ansprüche verschieden.)²

Nach dem Neutralisieren wird das, am zweckmässigsten in einem grossen Glaskolben (am besten von Jenenser Glas) befindliche, Gemisch (dem man — behufs der sichereren Klärung bei dem nachfolgenden Erhitzen — jetzt noch das Weiss eines [guten, frischen!] Hühnereies zusetzen kann, welches mit der Flüssigkeit gehörig durchgeschüttelt wird) in das kochende Wasserbad oder in den auf 100° C. angeheizten Dampftopf (cf. oben p. 40) gebracht, wo es 1—1½ Stunden der Erhitzung ausgesetzt wird. (Die angegebene Zeit bezieht sich auf den Fall, dass man [wie oben angenommen] 1 l des Nährbodens zurecht macht. Handelt es sich um die Darstellung grösserer Quan-

¹ Zu bemerken ist, dass eine nach der vorstehenden Vorschrift bereitete Nährgelatine, mit Phenolphthaleïn oder Rosolsäure geprüft, saure Reaktion zeigt.

² Vergl. Deeleman. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 13. 1897. p. 399, 400; dort auch Literaturverzeichnis. — Siehe auch hinten das Kapitel „Wasseruntersuchung“.

titäten, so muss, da die Erhitzung hier langsamer vor sich geht, entsprechend länger gekocht werden.)

Bei dieser Erhitzung werden die aus dem Muskel stammenden (bezw. das zugesetzte Hühnereiweiss repräsentierenden) fällbaren Eiweisskörper aus dem Gemische ausgefällt; sie finden sich dann an den Wänden des Gefässes und auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmend als zusammenhängende Massen vor, während die Flüssigkeit selbst klar erscheint.

Die letztere braucht nun nur noch filtriert zu werden. Das Filtrieren geschieht durch eine doppelte Lage gutes Filtrierpapier hindurch. Man lässt die Flüssigkeit in gut gereinigte sogenannte Erlenmeyersche Kölbchen hineinlaufen. Die Gelatine ist jetzt eventuell (siehe nachher) fertig. Sie muss klar durchsichtig erscheinen und darf sich beim Aufkochen nicht trüben; sie muss, mit Lakmuspapier geprüft, schwach alkalisch reagieren.

Nur in seltenen Fällen wird, wenn man die Gelatine genau nach dem vorstehenden Rezept angefertigt hat, die chemische Reaktion jetzt schon eine zufriedenstellende sein. Hat man nämlich nach der Lösung der Gelatinetafeln und des Peptons in dem Fleischwasser die Reaktion des Gemisches auch auf das Sorgfältigste richtig gestellt, so erlebt man es doch ausserordentlich häufig, dass nach dem Kochen die Reaktion wieder eine neutrale oder selbst leicht saure geworden ist. Dieses „Nachsäuern“ der Nährgelatine beim Kochen scheint bei der einen Gelatinesorte in höherem, bei der anderen in geringerem Grade aufzutreten.¹ Auf jeden Fall darf man sich daher niemals damit zufrieden geben, dass man die Reaktion ein Mal richtig gestellt hat, sondern es ist durchaus notwendig, die Reaktion nach dem Kochen wiederum zu prüfen. Am zweckmässigsten ist es, diese Prüfung und event. erneute Richtigstellung vor dem Filtrieren vorzunehmen. Nach der Richtigstellung der Reaktion kann dann das Filtrieren geschehen.

Dass die Nährgelatine eine, wenigstens annähernd richtige, d. h., mit Lakmuspapier geprüft, schwach alkalische Reaktion zeigt, ist ein ganz hervorragend wichtiger Punkt; und man darf denselben bei der Herstellung dieses Nährbodens nie aus den Augen lassen. Die Bakterien verlangen ganz im Allgemeinen, wie das schon oben (p. 30) gesagt wurde, alkalische Nährböden. Manche Arten.

¹ Vielleicht kommen für das Nachsäuern auch noch andere, von der Gelatine an sich unabhängige Punkte in Frage (cf. G. Hesse. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 7 ff.).

speciell z. B. der *Cholera vibrio*, sind ganz ausserordentlich empfindlich in dieser Beziehung. Falls man daher eine Nährgelatine hergestellt hat, die die vorschriftsmässige Reaktion nicht zeigt, so darf man sich nachher nicht wundern, wenn der *Cholera vibrio* nur höchst kümmerlich oder auch gar nicht auf diesem Nährboden gedeiht, der letztere demnach für Cholerauntersuchungen nicht zu brauchen ist.

Man muss bedenken, dass die Nährgelatine ein Nährboden ist, den man, wenn es sich um Züchtung von pathogenen Bakterien handelt, nicht bei dem Temperaturoptimum dieser Bakterienarten (der Körpertemperatur) verwenden kann. Denn die Nährgelatine wird schon bei etwa 24° C. sehr weich und bei wenig höherer Temperatur flüssig. Will man also pathogene Bakterien auf der Nährgelatine züchten, so ist man a priori gezwungen auf das Temperaturoptimum dieser Arten zu verzichten; und es müssen dann in Anbetracht der für die Kultur weniger günstigen Temperaturverhältnisse, die man innezuhalten gezwungen ist, die übrigen Bedingungen für das Wachstum möglichst zweckmässig gestaltet werden. Dazu gehört aber ganz besonders eine passende chemische Reaktion des Nährbodens.

Was diese passende chemische Reaktion betrifft, so ist aber bezüglich der Bereitung der Nährgelatine darauf aufmerksam zu machen, dass es sich nicht empfiehlt, die chemische Reaktion gleich im Anfange (vor dem Ausfällen der Eiweisskörper) zu stark alkalisch zu stellen. Man würde dadurch nämlich bewirken, dass der nachfolgende Klärungsprocess (beim Kochen) sehr unvollkommen und schlecht vor sich ginge. Je weniger alkalisch die Fleischwasser-Gelatine-Pepton-Kochsalz-Lösung ist, desto schneller und besser klärt sie sich beim Kochen. Im Allgemeinen würde es sich also empfehlen, in dieser Beziehung eine Mittelstrasse einzuschlagen; d. h. man macht zunächst (vor dem Kochen und Klären) die Flüssigkeit nur etwa neutral resp. ganz schwach alkalisch, dann kocht man, und nach dem Kochen und der Klärung stellt man die Reaktion in der oben angegebenen Weise mit Hilfe von Lakmuspapier definitiv schwach alkalisch ein, um die Flüssigkeit darauf zu filtrieren.

Genügt die Gelatine den in Vorstehendem ausführlich aus einander gesetzten Anforderungen (erscheint sie nach dem Filtrieren klar durchsichtig, trübt sie sich beim Aufkochen nicht, zeigt sie die richtige Reaktion), so kann sie in Reagensgläsern eingefüllt werden, in welchen sie dann vorläufig, bis wir sie in Gebrauch nehmen, verbleibt.

Nach der ursprünglichen Kochschen Vorschrift werden

die zu benutzenden Reagensgläschen zunächst sauber mit Wasser¹ und Bürste gereinigt, dann an der Luft getrocknet und nun mit je einem Wattepfropf, der in die Öffnung fest eingedreht wird, und durch den ein „pilzdichter“ Verschluss des Gläschens herbeigeführt werden soll, versehen. Sehr zweckmässig ist es, eine Wattesorte zu verwenden, die nicht völlig entfettet ist. Auf die Herstellung des Wattepfropfs hat man gehörige Sorgfalt zu verwenden. Es genügt nicht, irgendwie ein Stückchen Watte in den Hals des Röhrchens zu stopfen, sondern man muss dazu ein zusammenhängendes Stück Watte nehmen; die äussere Fläche des fertigen Wattepfropfs muss (an den Seiten und unten) eine möglichst kontinuierliche Schicht bilden. Nach der Herstellung des Watteverschlusses gelangen dann die Gläschen in einen in den Heissluft- oder Trockenschrank (cf. p. 39) passenden Einsatz von Drahtgeflecht („Drahtkorb“), welcher in den Trockenschrank gestellt wird. Hier werden die Gläschen $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunden einer Temperatur von etwa 150° C. ausgesetzt. Sie werden hierbei samt dem Wattepfropf, der bei dieser Procedur eine leicht bräunliche Färbung (beginnende Verkohlung) annimmt, gründlich sterilisiert. Nach der Erhitzung lässt man die Gläschen erkalten. Sie sind nun gebrauchsfertig. Man nimmt Gläschen für Gläschen in die Hand, entfernt den Wattepfropf, dessen innerhalb des Röhrchens befindlich gewesenen Teil man sorgfältig vor Berührung mit den Händen und anderen Dingen schützt, und giesst aus dem Erlenmeyerschen Kölbchen die flüssige Gelatine in einer Menge von je etwa 10 ccm in die vertikal gehaltenen Reagensröhrchen so, dass eine Benetzung des oberen Teiles der Wand des Röhrchens sorgfältig vermieden wird. Verfehlt man dies, so klebt nachher der Wattepfropf an der Wand an und muss dann später losgerissen werden, was immer Unannehmlichkeiten mit sich führt. Nach dem Eingiessen der Gelatine wird der Pfropf wieder aufgesetzt resp. eingedreht, und das Gläschen dann zunächst in das Reagensglasgestell bei Seite gestellt.

Nach dem Vorgange mehrerer anderer Autoren habe ich (abweichend von der vorstehend angegebenen ursprünglichen Kochschen Vorschrift) das Sterilisieren der Reagensgläser vor dem Einfüllen der Gelatine seit Jahren ganz weggelassen. Ich stelle mir die gut gereinigten und getrockneten Gläschen neben einander auf das Reagensglasgestell, fülle sie nach der Reihe mit Gelatine, versehe erst jetzt jedes einzelne mit einem (unsterilisierten)

¹ Zweckmässig wird vorher eine Behandlung der Gläschen mit dünner Salzsäure vorgenommen.

Wattepfropf und behandle sie dann, wie folgt, weiter. (Ebenso verfähre ich bei der Agarbereitung und bei der Bouillonbereitung, ebenso auch, wenn es sich um Kartoffelnährboden im Reagensglase handelt.)

Sind alle Gläschen (unter Befolgung der ursprünglichen Kochschen Vorschrift oder der angegebenen Modifikation) mit Gelatine beschickt, so kommen sie zusammen in den Einsatz des Dampftopfes und mit diesem für 15—20 Minuten in den Dampf von 100° C. Dann werden sie aus dem Dampftopf entfernt, zur Abkühlung hingestellt, bis zum nächsten Tage stehen gelassen, und gelangen nun von Neuem auf 15—20 Minuten in den Dampftopf. Dies wird dann auch noch ein drittes Mal, 24 Stunden später, wiederholt. Bei dieser Behandlung wird die Gelatine sterilisiert. (Hat man die Gelatine in vorher nicht sterilisierte Gläschen eingefüllt, so wird bei dieser Behandlung im Dampftopf auch das Gläschen und der Wattepfropf sterilisiert.)

Die Bedeutung der genannten mehrmaligen, unterbrochenen, „diskontinuierlichen“ Erhitzung ist die folgende: In der Gelatine sind zunächst Keime vorhanden, welche zerstört werden sollen. Die Keime können z. T. in Form vegetativer Zellen, z. T. in Form von Dauersporen vorhanden sein. Die ersteren sind durch Erhitzung schnell und leicht zu töten; die letzteren aber würden zu ihrer Tötung eines stundenlang fortgesetzten Kochens benötigen. Eine so lange auf Siedetemperatur gehende Erhitzung verträgt aber die Gelatine nicht. Die Gelatine hat die Eigentümlichkeit, durch langdauerndes Erhitzen ihre Erstarrungsfähigkeit mehr und mehr einzubüssen. Wir würden also, wollten wir die Gelatine durch einmaliges Kochen sicher sterilisieren, einen flüssigen Nährboden, und nicht einen festen, den wir haben wollen, erzielen. Man begnügt sich daher zunächst damit, die vegetativen Formen abzutöten. Bis zum nächsten Tage sind dann in der wieder abgekühlten Gelatine die vorhandenen Sporen ausgekeimt, und es sind also jetzt keine Sporen mehr da, sondern nur vegetative Formen, die durch erneutes kurzes Erhitzen wieder leicht und sicher zu töten sind. Um ganz sicher zu gehen, erhitzt man auch noch ein drittes Mal in dieser Weise. Dann hat man sicher keimfreie Gelatine. Das Princip dieser „diskontinuierlichen Sterilisation“ wurde von Tyndall erfunden.

Unter Umständen können — allerdings sind das sehr seltene Ausnahmen — an den Gelatinetafeln des Handels äusserst widerstandsfähige Keime vorhanden sein, welche es verursachen, dass eine sichere Sterilisierung der Nährgelatine nach der geschilderten Methode

nicht gelingt.¹ Von manchen Seiten wird, um diesen Eventualitäten aus dem Wege zu gehen, empfohlen, die Gelatine (und andere Nährböden) nicht im strömenden, sondern im höher temperierten, gespannten Dampfe zu sterilisieren.² — (Die oben angegebene diskontinuierliche Sterilisierung wird nicht allein für Nährgelatine, sondern auch für andere Nährböden, falls bei ihnen überhaupt die Erhitzung im Dampftopf angängig ist, angewendet. Th. Smith³ hat nun darauf aufmerksam gemacht, dass das Verfahren auch dann nicht zum Ziele führt, wenn in dem Nährboden Sporen von anaëroben Bacillen vorhanden sind und der Nährboden in dünnen, mit der Luft in Kontakt stehenden Schichten sterilisiert werden soll: Die Sporen haben hier in den Zwischenzeiten zwischen den Erhitzungen wegen der Berührung mit der Luft nicht Gelegenheit auszukeimen.)

Die angegebene Nährgelatine kann man als die „Nährgelatine par excellence“ bezeichnen; spricht man von „Nährgelatine“ schlecht-hin, so meint man stets diesen Nährboden. Er hat, wie wir bereits (p. 191) bemerkten, die Eigentümlichkeit, bei etwa 24° C. weich zu werden und bei etwas höherer Temperatur zu schmelzen. Man kann deshalb diese Nährgelatine nur bei „Zimmertemperatur“, d. h. höchstens bei einer Temperatur von 22° C. zu Kulturzwecken verwenden, will man sich nicht des Vorteils des festen Nährbodens begeben. Forster⁴ hat nun zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass man dadurch, dass man jedes nicht absolut notwendige Erhitzen bei der Gelatinebereitung vermeidet, der Nährgelatine bei gleicher Konzentration einen erheblich höheren Schmelzpunkt, als vorstehend angegeben, verleihen kann. Forster bereitet sich zunächst (aus Fleischwasser oder Fleischextrakt mit Zusatz von Pepton und Kochsalz) eine Nährbouillon (siehe p. 203); nachdem sie sterilisiert ist, wird in ihr bei etwa 60° C. die Gelatine gelöst. Dann wird neutralisiert, abgekühlt, das Weisse eines Hühnereies zugegeben, dann das Gemisch 15 Min. im Wasserbade von 100° C. gehalten, die Flüssigkeit darauf im Warmwassertrichter (60° C.) filtriert, schliesslich in vorher sterilisierte Reagensröhrchen eingefüllt. Darauf folgt dann nochmals 17 bis 20 Min. langes Erhitzen auf 100° C. behufs der Sterilisierung. Alle Gerätschaften u. s. w., welche bei dieser Art der Gelatinebereitung ge-

¹ cf. Heim. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. No. 20.

² cf. Miquel und Lattraye. Ann. de micrograph. 1895. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 19. p. 362.

³ Th. Smith. Journ. of exp. med. 1898. p. 647.

⁴ J. Forster. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 341; siehe auch van der Heide. Arch. f. Hyg. Bd. 31. 1897. p. 110.

braucht werden, sollen tunlichst vorher sterilisiert sein. Die so hergestellte Gelatine schmilzt erst bei Temperaturen von 29—30° C.¹

Auch dadurch, dass man den Gelatinezusatz bei der Bereitung der Nährbodens erhöht, die Nährgelatine also konzentrierter macht, gelingt es Gelatinenährböden herzustellen, die erheblich höhere Temperaturen als die gewöhnliche Nährgelatine aushalten, ohne ihre feste Konsistenz zu verlieren. Solche Nährgelatinen haben Pane² (1892) sowie Elsner³ (1894) angegeben. Diese Elsnersche Nährgelatine ist 25 proc.; ihr Schmelzpunkt liegt über 30° C. Sie lässt sich infolgedessen noch bei etwa 28° C. vortrefflich als fester Nährboden benutzen. Sie hat jedoch den Übelstand, dass sie in den aufbewahrten Röhren bald durch Wasserverlust (Verdunstung) unbrauchbar wird; man muss sie deshalb eigentlich jedesmal von Neuem herstellen, wenn man sie gebrauchen will.

Auch Mischungen von Nährgelatine mit Nähragar (siehe unten p. 199) sind empfohlen worden zur Erzielung von Nährböden, die einerseits, in gewissem Grade wenigstens, die spezifischen Eigenschaften der Nährgelatine besitzen, andererseits bei verhältnismässig hohen Temperaturen zu Züchtungszwecken gebraucht werden können. So gab Prall⁴ einen Nährboden mit einem Gehalt von 5% Gelatine und 0,75% Agar an; derselbe hat einen Schmelzpunkt von 37° C.; er wird speciell für Wasseruntersuchungen empfohlen. Giemsa⁵ bezeichnet als „Tropengelatine“ einen Nährboden, welcher aus 3 Teilen 15 proc. Nährgelatine und 1 Teil 1½ proc. Nähragar besteht.

Was die Zusammensetzung der Nährgelatine im Übrigen angeht, so haben wir bereits oben (p. 186) angegeben, dass bereits Koch sich für bestimmte Zwecke Nährgelatinen hergestellt hat, die in der Zusammensetzung von der gewöhnlichen abweichen; und in der Folge, nach den ersten Kochschen Arbeiten, hat es sich als notwendig erwiesen, auch für die Züchtung von pathogenen Bakterien, für die ja die gewöhnliche Kochsche Fleischwasser-Pepton-Kochsalzgelatine im all-

¹ In der Königlichen Prüfungsanstalt für Wasserversorgung lassen wir Gelatine, welche nach diesen Forsterschen Principien hergestellt ist, vor dem Gebrauche zunächst 8 Tage lang stehen, um sie so auf Sterilität zu prüfen, die übrigens fast ausnahmslos erreicht wird. Die letzte Erhitzung auf 100° nehmen wir nicht sofort, sondern erst 24 Stunden nach dem Einfüllen in die Röhren vor.

² Pane. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 16. p. 229. Anm.

³ Elsner. Hyg. Rundschau. 1894. p. 296; Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 140.

⁴ Prall. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 18. 1902. p. 445.

⁵ Giemsa. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1903. p. 465.

gemeinen ganz besonders geeignet ist (cf. p. 186), die Zusammensetzung der Nährgelatine gelegentlich etwas abweichend zu gestalten. Es handelt sich hauptsächlich um gewisse Zusätze, die man der gewöhnlichen Nährgelatine in der Praxis für den einen oder den anderen Zweck gibt. In Folgendem seien die am häufigsten angewandten, hierhin gehörigen Modifikationen der Kochschen Nährgelatine angegeben.

Traubenzucker-Gelatine. Man setzt der fertig hergestellten, bereits filtrierten, aber noch nicht in Reagensgläsern eingefüllten, Nährgelatine etwa 0,3—0,5 % Traubenzucker zu (d. h. auf 1 l Gelatine 3—5 g), löst auf, füllt in Reagensgläsern ein und sterilisiert im Dampftopf, wie oben angegeben. (Es empfiehlt sich nicht den Traubenzucker gleich zu Anfang, d. h. mit dem Pepton und Kochsalz zusammen, der Flüssigkeit zuzusetzen; denn bei dem nachfolgenden längeren Kochen wird der Traubenzucker, wie bekannt, allmählich immer mehr und mehr verändert, und es wird dadurch der Zweck, einen Nährboden von bestimmtem Traubenzuckergehalt zu bekommen, vereitelt.) Früher nahm man zur Herstellung der Traubenzucker-Gelatine gewöhnlich einen erheblich grösseren Traubenzuckerzusatz, etwa 2 %. Es hat sich jedoch herausgestellt — und namentlich Th. Smith¹ hat eindringlich darauf aufmerksam gemacht —, dass ein Gehalt der Nährböden von mehr als 0,5 % Traubenzucker für viele Bakterienarten schädlich ist (infolge der bei vielen Bakterienarten auftretenden Säurebildung aus dem Zucker [cf. oben p. 86], die dann so hohe Grade erreicht, dass die Bakterien bald abgetötet werden).

Es ist an dieser Stelle darauf aufmerksam zu machen, dass die Nährgelatine, und ebenso andere Nährböden, die wir mit Hülfe von Fleischwasser darstellen, ausserordentlich häufig traubenzuckerhaltig sind, auch wenn wir den resp. Nährböden bei der Herstellung keinen Traubenzucker besonders zugesetzt haben. Diese Tatsache erklärt sich einfach daraus, dass das Fleisch in den meisten Fällen Traubenzucker (Muskelzucker) enthält. Die ersten Autoren, welche auf die Bedeutung dieser Verhältnisse für die Bakteriologie hinwiesen, waren Péré² sowie Th. Smith.³ Smith⁴ gibt an, dass in 75 % der Fälle in dem benutzten Rindfleisch Muskelzucker (Glykose) enthalten ist, und dass die Menge desselben im Fleische von einer Spur bis zu 0,3 % schwankt.

¹ Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 3.

² Péré. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. p. 520, 521.

³ Th. Smith. The fermentation tube. The wilder Quarter-Century Book. 1893. p. 197. — cf. auch das Autorreferat über diese Abhandlung im Centr. f. Bakt. Bd. 14. p. 864.

⁴ Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 3.

Für manche Zwecke ist es nun äusserst erwünscht resp. unumgänglich notwendig, Nährböden zu haben, die wirklich völlig zuckerfrei sind. Zu diesem Zwecke hat Péré¹ bei der Herstellung des Fleischwassers kein frisches, sondern etwas älteres Fleisch benutzt; er konstatierte dann, dass in solchem Nährboden Bakterien, die den Traubenzucker unter Säurebildung vergären, keine Säuerung mehr hervorriefen, während in dem aus dem entsprechenden frischen Fleische hergestellten Nährboden Säurebildung erfolgte; d. h. der Traubenzucker des frischen Fleisches hatte während des Liegens des Fleisches eine Umsetzung erfahren. Später hat Spronck² dieses Verfahren von Péré ebenfalls benutzt und zur Gewinnung zuckerfreien Fleischwassers empfohlen. Th. Smith³ hat zu demselben Zwecke vorgeschlagen, den zu verwendenden (aus frischem Fleische hergestellten) Fleischsaft zunächst mit der Kultur einer Bakterienart zu versetzen, die den Traubenzucker kräftig angreift (*Bact. coli commune*), und diese Kultur 14—16 Stunden bei Brüttemperatur auf den Fleischsaft einwirken zu lassen. Der aus solchem Fleischsaft dann hergestellte Nährboden muss hinterher allerdings immer noch (durch Einimpfung geeigneten Bakterienmaterials) auf die eventuelle Anwesenheit (kleiner Mengen) von Zucker geprüft werden.

Milchzucker-Gelatine. Sie wird genau so hergestellt wie die Traubenzucker-Gelatine. Man nimmt 0,3—0,5 % Milchzucker, welchen man der fertigen Nährgelatine zusetzt.

3proc. Kochsalz-Gelatine. Man stellt sich eine Nährgelatine genau in der Weise, wie oben (p. 188 ff.) geschildert, her; nur nimmt man 3 % Kochsalz anstatt $\frac{1}{2}$ %. Dieser Nährboden findet besonders zur Züchtung von Leuchtbakterien Verwendung. (Braucht man nur einige Röhrchen derartiger Gelatine, welche man sich aus bereits vorhandener gewöhnlicher Nährgelatine herstellen will, so kann man zweckmässig so verfahren, dass man etwas Kochsalz in einem leeren Reagensglas über der Bunsenflamme stark erhitzt, so dass es seinen Wassergehalt verliert und sterilisiert wird. Zu gleicher Zeit erhitzt man auch das Reagensglas in allen seinen einzelnen Teilen stark, um es völlig steril zu machen. Man hat dann weiter nichts zu tun, als von dem sterilisierten Kochsalz die nötige Quantität in ein Gläschen mit Nährgelatine, dessen offenes Ende man nach Entfernung des Wattepfropfs in der Flamme stark erhitzt hat, über-

¹ Péré. l. c.

² Spronck. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 762.

³ Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 49.

zugiessen, um es [nach Aufsetzung des Wattepfropfs] in der dann geschmolzenen Gelatine gleichmässig zu verteilen.)

Ausser den genannten Nährgelatinen, welche durch bestimmte Zusätze zu der gewöhnlichen Nährgelatine gewonnen werden, finden gelegentlich noch andere mit Gelatine hergestellte Nährböden für unsere Zwecke Verwendung (vergl. auch oben p. 186), von denen zwei, die Kartoffel-Gelatine und die Eisen-Gelatine, hier besonders erwähnt seien.

Kartoffel-Gelatine. Nach Holz¹ nimmt man sauber geschälte und gewaschene Kartoffeln, zerreibt sie mit dem Reibeisen, sammelt Saft und Kartoffelbrei, bringt beides auf ein Tuch und presst den Saft durch. Nach 24 Stunden des Stehens bei niedriger Temperatur wird der inzwischen braun gewordene Saft filtriert, das Filtrat im Dampftopf $\frac{1}{2}$ Stunde erhitzt, dann nochmals filtriert. Dem Filtrat werden 10 % Gelatine zugesetzt, das Ganze wird $\frac{3}{4}$ Stunden im Dampftopf erhitzt und dann filtriert. Der so gewonnene Nährboden reagiert sauer (10 g desselben gebrauchen 1,6 bis 3,2 ccm Zehntel-Normalalkali zur Neutralisierung). Er kommt für die Diagnose des Typhusbacillus gelegentlich in Betracht (siehe hinten das Kapitel Typhusbacillus). Die Holz'sche Kartoffelgelatine ist übrigens nicht hell wie die gewöhnliche Gelatine, sondern hat eine dunklere, braune Färbung. Da zum Zwecke der Bereitung die Kartoffeln mit dem Reibeisen zerrieben werden, so nimmt es nicht Wunder, dass sich in dem fertigen Nährboden — wie ich konstatieren konnte — leicht Eisen nachweisen lässt.² Ich halte dafür, dass die braune Färbung überhaupt auf dem Eisengehalt beruht.

Eisen-Gelatine. Dieser Nährboden wurde (zum Zwecke des Nachweises der Schwefelwasserstoffbildung bei Bakterienwachstum) zuerst von Fromme im Rubnerschen Institut hergestellt (siehe oben p. 75). Nach persönlicher Mitteilung des Herrn Geh.-Rt. Rubner geht man bei der Darstellung dieses Nährbodens in der Weise vor, dass man (aus Eisenchlorid mit Hülfe von Kali- oder Natronlauge) frisch gefälltes Eisenoxydhydrat mit destilliertem Wasser mehrfach auswäscht (unter Auspressen mit Hülfe eines Tuches), um es sodann in einer organischen Säure (Citronensäure, Weinsäure etc., nicht Essigsäure) zu lösen. Die gewonnene Eisenlösung wird dann der im Übrigen fertigen Nährgelatine zugesetzt, das Gemisch in gewöhnlicher Weise sterilisiert.

¹ M. Holz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 159 und 162.

² Der geschmolzene, mit Salzsäure angesäuerte Nährboden zeigt, mit Ferrocyankalium versetzt, Blaufärbung.

Die Herstellung des Nähr-Agar¹ erfordert ein von der Herstellung der Nährgelatine etwas abweichendes Vorgehen. Das Agar oder Agar-Agar ist eine Pflanzengallerte, von verschiedenen Arten ostindischer Meerestange stammend. Das Agar kommt in Form von Streifen oder von Pulver oder auch von grösseren vierkantigen Stücken, die aus lose zusammenhängender dünner Agarmasse bestehen, in den Handel. Diese letzteren vierkantigen Stücke sind das reinste und daher am meisten zu empfehlende Präparat. Das Agar quillt in Wasser auf, schmilzt aber im Gegensatz zur Gelatine, welche gewöhnlich bereits zwischen 25° und 30° C. flüssig wird, erst bei Temperaturen, die der des kochenden Wassers nahe kommen. Die geschmolzene Agarlösung erstarrt dann bei etwa 40° C. wieder.

Zur Herstellung des Nähr-Agar geht man wieder von dem Fleischwasser aus, welches man in derselben Weise, wie oben (p. 188) bei der Bereitung der Nährgelatine angegeben, zurecht macht. (Statt des Fleischwassers kann man, wie bei der Herstellung der Nährgelatine, auch eine 1 proc. Lösung von Liebig'schem Fleischextract nehmen.) Man setzt dann zu 1 l Fleischwasser 10 g Pepton (1^o/_o) und 5 g Kochsalz ($\frac{1}{2}$ ^o/_o). Diese Mischung bringt man nun zunächst, ohne sie vorher zu neutralisieren, etwa für eine Stunde in den Dampftopf; hier werden die fällbaren Eiweisskörper ausgefällt. Man filtriert die Flüssigkeit dann durch Filtrierpapier. Zu der Flüssigkeit, welche nun frei ist von durch Hitze ausfällbaren Eiweisskörpern, setzt man 10 bis höchstens 20 g Agar (1 bis höchstens 2^o/_o; gewöhnlich nimmt man $1\frac{1}{2}$ ^o/_o) entweder in Pulverform oder in kleinen Stückchen, die man durch Zerschneiden der Streifen etc. gewonnen hat, und bringt nun das Gemisch auf's Neue in den Dampftopf oder auch über die offene Flamme, bis sämtliches Agar geschmolzen ist. Die homogene Flüssigkeit wird auf ihre chemische Reaktion geprüft und, wenn sauer, mit Hülfe von gesättigter Sodalösung oder 5 proc. Natronlauge (wie dies [oben p. 189] bei der Gelatine geschah) auf leicht alkalische Reaktion gebracht. — Zur Neutralisierung des Agarnährbodens ist gewöhnlich ein viel geringerer Alkalizusatz notwendig, als es bei der Nährgelatine der Fall ist (häufig findet man den Nährboden selbst ohne jeden Sodazusatz schwach alkalisch); der Grund ist der, dass die käufliche Gelatine an sich sauer reagiert, das Agar aber nicht. (Übrigens kommt es bei der Nährgelatine [die zur

¹ Siehe R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 57. — Nach Hueppe (Die Methoden der Bakterienforschung. 5. Aufl. Wiesbaden. 1891. p. 250) ist das Agar-Agar „von Frau Hesse in die Bakteriologie erfolgreich eingeführt“ worden.

Züchtung pathogener Bakterien Verwendung finden soll] viel mehr darauf an, die Reaktion richtig einzustellen, als bei dem Nähragar. Auf dem Nähragar nämlich züchten wir die pathogenen Bakterien gewöhnlich bei Brüttemperatur, d. h. bei ihrem Temperaturoptimum, während wir die Gelatinekulturen bei Zimmertemperatur, d. h. bei Temperaturgraden, die den pathogenen Arten weniger günstig sind, halten müssen. Sind aber die Züchtungsbedingungen in mancher Hinsicht [im letzteren Falle also, was die Temperaturverhältnisse angeht] weniger günstig, so muss darauf gesehen werden, dass im Übrigen die Ansprüche der zu kultivierenden Art möglichst erfüllt werden [cf. auch die Beispiele auf p. 36 oben]. Zu diesen Ansprüchen gehört aber bei den pathogenen Bakterien im Allgemeinen eine leicht alkalische Reaktion des Nährbodens. Vergl. auch die Ausführungen oben p. 191.)

Nach der Richtigstellung der chemischen Reaktion wird die Agarmischung noch einmal gründlich gekocht, am besten mehrere Stunden lang, und dann wird die Masse durch eine doppelte Lage Filtrierpapier, oder, was sehr zweckmässig ist, durch Flanell filtriert. Hierzu wird man sich stets des Heisswassertrichters bedienen müssen. Unna¹ hat einen „Dampftrichter“ zum Agarfiltrieren konstruiert. Derselbe arbeitet bei Temperaturen etwas über 100° C.; die Agarlösung ist während des Filtrierens dauernd von Dampf umgeben. Man kann auch die Filtration ganz und gar im Dampftopf geschehen lassen. Das Agarfiltrieren ist aber ein mühsames Geschäft, da die Agarmasse sehr langsam durch das Filter läuft; und man hat sich deshalb auf andere Weise möglichst klare Agarlösungen zu verschaffen gesucht. Vielfach angewendet wird ein (von A. Fraenkel² angegebenes) einfaches Verfahren, welches darauf beruht, dass man die Agarlösung in ein hohes Cylindergefäss giesst und das letztere so disponiert, dass sich die Lösung nur ganz allmählich abkühlen kann. Recht gut erreicht man dies, wenn man die aus dem Dampftopf kommende, 100° C. heisse, Agarlösung, nachdem man sie in ein derartiges Gefäss gebracht hat, mit demselben in den Dampftopf zurückstellt, den man nun, ohne ihn weiter zu heizen, der allmählichen Abkühlung überlässt. Es senken sich dann in der Lösung die in ihr suspendierten Präcipitate zu Boden, während die darüber befindliche Lösung mehr und mehr klar wird. Man findet dann nach dem Erstarren eine feste Agarmasse, die in ihren unteren Teilen die Präcipitate einschliesst, während die oberen

¹ Unna. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. No. 23.

² A. Fraenkel. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10. 1886. p. 415, Anm.

klar sind. Die Masse wird nun, eventuell durch leichtes Erwärmen des Glases, aus dem letzteren im Ganzen herausgeholt; die trüben Teile des Agarcylinders werden durch einen Messerschnitt von den klaren getrennt, die letzteren zerkleinert, wieder geschmolzen, und es wird dann der so gewonnene fertige Nährboden in einzelne Reagensgläschen, wie dies bei der Gelatinebereitung geschah, eingefüllt. Darauf erfolgt das Sterilisieren der gefüllten Reagensgläschen, welches man zweckmässig genau wie das der Gelatineröhrchen, d. h. durch je 15—20 Minuten lange Behandlung im Dampftopf an drei auf einander folgenden Tagen, bewerkstelligt. — Zur Klärung der Agarlösung hat Haegler¹ die Centrifuge vorgeschlagen. Der Autor centrifugiert die Agarlösung in einem schüsselförmigen Gefäss; das Centrifugieren muss so lange fortgesetzt werden, bis die Masse erstarrt ist.

Für manche Zwecke ausgezeichnet ist ein Zusatz von etwa 4 bis 6% Glycerin zu dem Nähragar. Einzelne pathogene Bakterienarten, z. B. Diphtheriebacillen, Streptokokken, gedeihen besser auf dem glycerinhaltigen Nährboden als auf dem glycerinfreien; und die Tuberkelbacillen wachsen sogar auf dem glycerinhaltigen Agar (gewöhnlich einfach „Glycerin-Agar“ genannt) ausgezeichnet, während sie auf gewöhnlichem Agar nur äusserst kümmerlich wachsen. Das Glycerin setzt man bei der Agarbereitung am besten dem filtrierten resp. geklärten Nährboden vor der Einfüllung in die Gläschen zu; im Übrigen verfährt man dann, wie oben angegeben.

Ferner ist für manche Zwecke (z. B. zur Kultivierung von Anaëroben [siehe weiter unten], zur Züchtung von Hefen etc.) ein Zusatz von etwa 0,3—0,5% Traubenzucker zu dem Nähragar sehr zu empfehlen („Traubenzucker-Agar“). In ähnlicher Weise kann man auch Milchzucker-Agar herstellen; auch hier nimmt man zweckmässig 0,3—0,5% des Zuckers als Zusatz. Selbstverständlich wird man — genau wie bei der Herstellung der Zucker-Gelatinen (cf. p. 196) — auch bei der Herstellung der Zucker-Agar-Nährböden den Zucker erst dann den resp. Nährflüssigkeiten zusetzen, wenn die letzteren im Übrigen fertig und namentlich auch bereits filtriert sind.

Was die Zucker-Agar-Nährböden angeht, so war es — ähnlich wie bei den Zucker-Gelatine-Nährböden — früher üblich, erheblich mehr Zucker, etwa 2%, als Zusatz zu nehmen. Heute weiss man, dass dieser grössere Zusatz vielfach schädigend auf das Bakterienwachstum wirkt (vergl. oben p. 196). Was die Frage der Herstellung absolut zuckerfreien Nähr-Agars angeht, so liegen hier die Ver-

¹ Haegler. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 558.

hältnisse ähnlich wie bei der Nährgelatine (cf. oben p. 196). Auch hier hat man auf den häufigen Gehalt des frisch hergestellten Fleischinfuses an Muskelzucker Rücksicht zu nehmen. Nach der Ansicht von Beijerinck¹ kommt hier, d. h. bei der Herstellung von Agar-Nährboden, noch eine andere wichtige Tatsache in Betracht: Bildung von Zucker aus dem Agar bei der Präparation des Nährbodens. Nach alledem dürfte es ausserordentlich schwierig sein, wirklich zuckerfreien Agar-Nährboden zu gewinnen.

Von weiteren Agar-Nährböden seien folgende genannt:

Blutserum-Agar. Mischung von Blutserum und Agar. (Siehe hierüber den nächsten Abschnitt [V, 3.]: Verwendung von Blutserum zu Plattenkulturen, sowie die dem Gonorrhoeokokkus gewidmete Besprechung.)

Blut-Agar. Gewöhnlicher Agar-Nährboden, welcher mit frischem Blut² bestrichen ist (R. Pfeiffer), oder dem etwas Blut beigemischt ist (Voges). (Siehe über diese Nährböden hinten das Kapitel *Influenzabacillus*.)

Blei-Agar. Von Max Morris³ (zum Nachweis der Schwefelwasserstoffbildung durch Bakterien) eingeführter Nährboden. Derselbe wird in der Weise hergestellt, dass man dem fertigen, wie üblich bereiteten Nähragar starke Bleizuckerlösung (im Verhältnis von 1 Bleizucker auf 1000 Nährboden) zusetzt. (Bleigelatine eignet sich für den genannten Zweck weniger, Bleibouillon gar nicht. Im Bleiagar tritt die Schwärzung bei schwefelwasserstoffbildenden Arten [Bildung von Bleisulfid] längs des Impfstiches auf; an der Oberfläche des Nährbodens findet keine Schwärzung statt.) Beijerinck⁴ setzt zu dem gleichen Zwecke dem Nähragar (oder auch der Nährgelatine) Bleiweiss (Bleikarbonat) zu. Die so vorbereiteten Nährböden werden zu Plattenkulturen verwendet; schwefelwasserstoff- (sulfid-) bildende Kolonien charakterisieren sich durch braune Färbung („Bleiweissprobe“).

Der Agar-Nährboden unterscheidet sich ganz im Allgemeinen in mehreren Beziehungen sehr wesentlich von der Nährgelatine. Während die Nährgelatine gewöhnlich schon bei Temperaturen wenig über 25° C. flüssig wird, zu Züchtungen bei Brüttemperatur also nicht gebraucht werden kann, eignet sich das Nähragar für diese Züchtungen

¹ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 3. 1897. p. 41. Anm. 4.

² Schottmüller (Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 849) verwendet Herzblut der Leiche, welches er in den ersten 12 bis 24 Stunden nach dem Tode meist steril fand.

³ Morris. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897. p. 305.

⁴ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 6. 1900. p. 196.

ganz vortrefflich. Ein zweiter wesentlicher Unterschied ist der, dass das Agar kein Eiweisskörper ist wie die Gelatine, sondern ein den Kohlehydraten nahestehender Körper. Das Agar ist also nicht, wie die Gelatine, durch proteolytische Fermente zu verflüssigen; es wird durch Bakterien, welche die Gelatine verflüssigen (cf. oben p. 76), nicht verflüssigt. Dass im Übrigen Bakterienarten in der Natur vorkommen, welche vermöge eines besonderen, durch sie gebildeten Enzyms die Fähigkeit haben, Agar zu verflüssigen, haben wir oben (p. 76) bereits erwähnt.

Die (mit Nährgelatine oder mit Nähragar beschickten) Reagensgläschen lässt man nach vollendeter Sterilisierung entweder in vertikaler Stellung abkühlen, oder aber, und dies empfiehlt sich besonders bei den Agarröhrchen, man lässt dieselben in schräger Lage abkühlen, so dass der Nährboden mit einer Oberfläche erstarrt, die mit der Längsachse des Gläschens einen sehr spitzen Winkel bildet („Schräg erstarrter Nährboden“). Man hat dann eine möglichst ausgedehnte Oberfläche des Nährbodens für Oberflächenimpfungen zur Verfügung. Beim Erstarren presst das Nähragar Wasser aus („Kondensationswasser“), welches sich später, nachdem man die Röhrchen vertikal hingestellt hat, in den abhängigen Teilen derselben ansammelt. Dieses Kondensations- (oder Kondens-) Wasser verdunstet bei längerer Aufbewahrung der Agarröhrchen allmählich. Sein Verschwinden zeigt uns an, dass der Nährboden nicht mehr den für Kulturzwecke wünschenswerten Feuchtigkeitsgehalt besitzt; denn nur so lange das Kondensationswasser noch vorhanden ist, befindet sich die Oberfläche des Nährbodens dauernd in einer feuchteren Atmosphäre.

Die Nährbouillon wird in der Weise hergestellt, dass man zu 1 l Fleischwasser, welches, wie oben (p. 188) angegeben, bereitet ist, oder zu 1 l einer 1 proc. Fleischextraktlösung (cf. p. 188), 10 g Pepton (1%) und 5 g Kochsalz ($\frac{1}{2}$ %) zusetzt und nach der Auflösung dieser Zusätze die Reaktion des Gemisches prüft, event. dasselbe mit gesättigter Natriumkarbonatlösung oder 5 proc. Natronlauge schwach alkalisch macht. Hierauf wird (event. nach Zusatz des Weissen eines Hühnereies) 1—2 Stunden im Dampftopf gekocht, filtriert, die fertige Bouillon dann in einzelne Reagensgläschen zu je etwa 10 ccm eingefüllt. Die Gläschen werden darauf, genau wie dies bei Gelatine und bei Agar geschah, sterilisiert. — Man hüte sich ja davor, die Reaktion der Nährbouillon zu stark alkalisch zu stellen; in solchem Falle nämlich wird es fast zur Unmöglichkeit, einen klaren Nährboden zu erhalten (cf. p. 191). Übrigens steht es bezüglich der chemischen Reaktion, die die Nährbouillon haben soll, genau so wie

beim Agar (cf. p. 200): Bei den beiden genannten Nährböden ist es viel weniger streng erforderlich, die Reaktion in ganz bestimmter Weise einzustellen, als bei der Nährgelatine.

Wie bei der Nährgelatine und dem Nähragar, so ist auch bei der Nährbouillon der Zusatz von Glycerin (4—6 %) resp. von Traubenzucker (0,3—0,5 %) oder von Milchzucker (ebenfalls 0,3—0,5 %) für manche Zwecke vorteilhaft. Man setzt auch hier die genannten Körper der Flüssigkeit erst zu, nachdem die letztere fertig hergestellt und namentlich auch filtriert ist. Man erhält so eine „Glycerin-Bouillon“, eine „Traubenzucker-Bouillon“, eine „Milchzucker-Bouillon“.

Selbstverständlich hat man auch bei der Herstellung der Bouillon (wie es bei den anderen besprochenen Nährböden der Fall ist) stets die Tatsache in Rechnung zu ziehen, dass das Fleischwasser meist a priori traubenzuckerhaltig ist (vergl. oben p. 196).

Die mit Zucker versetzte Bouillon gelangt hauptsächlich dann zur Verwendung, wenn es sich um die Feststellung des Gärungsvermögens einer bestimmten Bakterienart handelt. Der flüssige Nährboden wird in solchen Fällen am besten nicht in Reagensgläsern, sondern in sogenannten Gärungskölbchen eingefüllt.

Die Gärungskölbchen, welche in physiologisch-chemischen Laboratorien seit langer Zeit in Gebrauch sind, wurden in die bakteriologische Praxis durch Th. Smith¹ eingeführt. Sie besitzen einen offenen Schenkel, durch welchen sie gefüllt und geimpft werden, und einen geschlossenen, in welchem sich bei der Kultur die durch die Gärung gebildeten Gase ansammeln. Zweckmässig verwendet man Gärungskölbchen von einer solchen Grösse, dass 10 ccm Nährboden zur Füllung ausreichen. Will man ein Gärungskölbchen für bakteriologische Zwecke zurecht machen, so füllt man es durch den offenen Schenkel mit dem bezüglichen flüssigen Nährboden, indem man durch Neigen die Luft aus dem geschlossenen Schenkel verdrängt und sie durch den flüssigen Nährboden ersetzt. Man verschliesst dann den offenen Schenkel mit einem Wattepfropf und bringt das Kölbchen zur Sterilisierung an drei aufeinander folgenden Tagen für 15—20 Minuten in den Dampftopf (in derselben Weise, wie dies bei den zu sterilisierenden Reagensgläsern geschieht). Unmittelbar nach der ersten Erhitzung muss man darauf sehen, dass die Luftblase, welche sich in dem geschlossenen Schenkel angesammelt hat (dieselbe repräsentiert die in dem Nährboden gelöst gewesene Luft, die durch die Erhitzung ausgetrieben wurde), durch Neigen des Kölbchens entfernt werde.

¹ Th. Smith. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. No. 16.

Blut-Bouillon. Sie wird nach Delius und Kolle hergestellt durch Zusatz kleiner Quantitäten defibrinierten Blutes zu steriler Bouillon und kommt für die Zwecke der Kultur des Influenzabacillus in Betracht (siehe hinten das entsprechende Kapitel).

Statt der Bouillon empfiehlt es sich für manche Zwecke einfache Peptonlösung anzuwenden. Dieser Nährboden („Peptonwasser“, „Peptonkochsalzlösung“), durch Dunham¹, und namentlich durch R. Koch² in die bakteriologische Praxis eingeführt, wird in der Weise hergestellt, dass man auf 1 l Leitungswasser 10 g Peptonum siccum Witte (cf. oben p. 189) und 10 g Kochsalz nimmt. Man löst unter Erwärmen und erzielt auf diese Weise eine ziemlich kräftig alkalisch reagierende Flüssigkeit. Dieselbe wird 1 Stunde lang im Dampftopf gekocht, dann durch ein einfaches Papierfilter filtriert. Es resultiert eine absolut klare, wasserhelle Flüssigkeit, die in Reagensgläsern eingefüllt und in der gewöhnlichen Weise durch dreimalige Erhitzung im strömenden Dampfe sterilisiert wird.

Zum Zwecke der Bereitung des Blutserums als Nährboden für Mikroorganismen verfährt man am besten so, dass man das Blut aus den Adern des Tieres direkt in grössere sterile Gefässe (sterilisierte³ Glaseylinder) strömen lässt. Es gelingt dann nach R. Koch⁴ häufig, das Blut ganz keimfrei aufzufangen. Man lässt nun das Blut an einem kühlen Orte stehen. Nachdem sich dann das Serum von dem Blutkuchen getrennt hat, wird das Serum mit sterilisierter Pipette abgehoben und in Reagensgläsern (zu je etwa 10 ccm) eingefüllt, die vorher samt dem Wattepfropf gut sterilisiert wurden (cf. p. 192). Darauf werden die gefüllten Gläser in einen doppelwandigen Kasten von Zinkblech gelegt, dessen Boden nicht horizontal, sondern etwas gegen die Horizontale geneigt ist, und in welchem der Zwischenraum zwischen den beiden Wandungen durch Wasser ausgefüllt ist. Die Gläser liegen hier so, dass das Blutserum mit seiner Oberfläche einen sehr spitzen Winkel mit der Längsachse des Gläschens bildet (cf. p. 203). In dieser Lage wird das Blutserum zur Erstarrung gebracht, und zwar geschieht dies bei einer Temperatur von 65—68° C.,

¹ Dunham. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887. p. 340.

² R. Koch. Ebenda. Bd. 14. 1893. p. 326.

³ Das Sterilisieren der Glaseylinder wird auf die Weise vorgenommen, dass man sie zunächst mit Bürste und warmer Sodalösung reinigt, dann mit Wasser ausspült, mit $\frac{1}{10}$ proc. Säuresublimatlösung (cf. p. 208) kurze Zeit in Berührung bringt, dann mit sterilisiertem Wasser, darauf mit Alkohol ausspült; schliesslich folgt Spülung mit Äther und Trocknen.

⁴ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 47.

die man durch Erhitzung des Wassers von der Bodenfläche des Kastens her erreicht. Bei dieser Temperatur erstarrt, wie Koch¹ fand, das (Rinder-) Blutserum zu einer durchsichtigen homogenen Masse. Geht man mit der Temperatur höher, über 70° C., so kommt keine klare, durchsichtige, sondern eine trübe Masse zu Stande.² Die fertigen Gläschen werden nun auf ihre Sterilität dadurch geprüft, dass man sie mehrere Tage bei Brüttemperatur stehen lässt. Zeigen sie dann keine Entwicklung von Bakterienkolonien, so sind sie steril und gebrauchsfähig. Man gebraucht diese Blutserumröhrchen zu Oberflächenimpfungen. — Die genannte Methode der Herstellung der Blutserumröhrchen verfolgt den Zweck, einen durchsichtigen festen Nährboden zu gewinnen. Für die meisten Zwecke, zu denen der Blutserumnährboden gebraucht wird (Diphtheriediagnose etc.) reicht aber ein undurchsichtig erstarrtes Serum aus. Die Blutserumröhrchen werden deshalb jetzt meist so zubereitet, dass man das Serum zunächst durch Erhitzung in schräger Lage erstarren lässt und hinterher die Röhrchen diskontinuierlich im Dampfe von 100° C. sterilisiert.

Für manche Zwecke, besonders zur Anlegung sogenannter Blutserumplatten (siehe den nächsten Abschnitt), ist es notwendig, das Blutserum nicht in erstarrtem, sondern in flüssigem Zustande aufzubewahren. Die mit dem Serum beschickten Röhrchen werden zu diesem Zwecke, ohne dass man sie vorher der Erstarrungstemperatur aussetzt, behufs Prüfung der Sterilität in den Brutschrank gestellt. Haben sie die Probe bestanden, so sind sie zu jederzeitigem Gebrauche fertig vorbereitet.

Hat man keine Sicherheit, dass das Blutserum bei der Entnahme aus dem Tierkörper steril aufgefangen wurde, so muss man es, nachdem es zur Erstarrung gebracht wurde, oder auch vorher, besonders sterilisieren. Dies geschieht nach Koch³, indem man die Röhrchen 6 bis 8 Tage lang täglich eine bis zwei Stunden einer Temperatur von etwa 56° C. aussetzt. Es findet hier nach demselben Principe, welches wir bei der Gelatine, bei Agar und Bouillon angewendet haben, eine Sterilisierung statt. — Diese Sterilisierung des Blutserums nach Koch führt gelegentlich nicht zu dem gewünschten Ziele. Es ist dies ohne Weiteres verständlich, wenn man bedenkt, dass in der Natur sehr verbreitet Bakterienarten vorkommen, die die Fähigkeit besitzen, bei 56° ausgezeichnet zu gedeihen (s. oben p. 33). Eine

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 47, 48.

² Künstlich alkalisch gemachtes Serum bleibt durchsichtig (cf. Cobbett. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 395).

³ R. Koch. l. c. p. 48.

sichere Sterilisierung des Blutserums erreicht man nach M. Kirchner¹ auf die Weise, dass man möglichst steril gewonnenes (siehe oben) frisches Blutserum mit 2 Vol.-Proc. Chloroform versetzt und dann in fest verschlossener Flasche 2 Monate lang stehen lässt. Dann folgt Einfüllen mit steriler Pipette in vorher sterilisierte Reagensgläser, in welchen man das Serum dann in der oben geschilderten Weise bei 68° erstarren lässt. Die resultierende Gallerte riecht nicht mehr nach Chloroform, welches sich bei dieser Erhitzung verflüchtigt hat (cf. oben p. 63), und ist gewöhnlich steril. Will man in letzterer Beziehung ganz sicher gehen, so kann man nach Kirchner² diese Röhrchen noch einige Tage lang für einige Stunden täglich der Temperatur von 56° aussetzen.

Auch das Blutserum wird unter Umständen mit Zusätzen versehen, z. B. Glycerin. Koch³ empfahl auch eine Blutserum-Gelatine zu Kulturzwecken.

In seltenen Fällen wird menschliches Blutserum als Nährboden notwendig. Nach Bumms Vorgang gewinnt man dasselbe zweckmässig aus Placenten.⁴

Die bis jetzt besprochenen Nährböden haben wir nach der Bereitung in Reagensgläschen eingefüllt und können sie nun aufbewahren, bis wir sie benutzen wollen. Der Wattepfropf verhindert das Hineingelangen von Bakterien- und sonstigen Keimen in den steril gemachten Nährboden, und der letztere bleibt uns also dauernd zur Verfügung — bis er durch Austrocknen, was ganz allmählich erfolgt, unbrauchbar wird.

In ähnlicher Weise kann man sich nun auch die (für Züchtung von Bakterien zuerst von Schröter⁵ benutzte) gekochte Kartoffel als Nährboden für bakteriologische Zwecke vorrätig halten. Wir werden die hierzu angegebenen Methoden noch besprechen (cf. p. 210).

Nach der ursprünglichen Methode von Koch macht man die Kartoffel immer erst kurz vor dem Gebrauche zurecht. Man verfährt hierbei so, dass man die Kartoffel unter dem Strahle der Wasserleitung mit einer harten Bürste, sog. Kartoffelbürste, zunächst mechanisch von allem äusserlich anhaftenden Schmutz, von Erdpartikelchen u. s. w. gründlich befreit. Die Kartoffel stammt aus der Erde, und in der Erde sind, wie wir bereits früher (p. 41) mitgeteilt

¹ M. Kirchner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 469.

² M. Kirchner. l. c. p. 485.

³ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 27.

⁴ Bumm. Deutsche med. Wochenschr. 1885. p. 910.

⁵ Schröter. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. 1872. p. 111.

haben, Bakterienkeime von ganz ausserordentlich grosser Resistenz vorhanden. Diese müssen also zunächst möglichst beseitigt werden. Die so mit der Bürste gereinigte Kartoffel wird dann einer genaueren Inspektion unterzogen; und es werden hierbei mit Hülfe eines gewöhnlichen, in der Küche gebräuchlichen Kartoffelschälmessers („Kartoffelmesser“) die Vertiefungen der Kartoffeloberfläche, die „Augen“ der Kartoffel, sowie alle etwa schadhafte erscheinenden Teile der Oberfläche ausgekratzt. Man benutzt hierbei die Spitze des Messers, welches man mit seiner Ebene senkrecht zur Kartoffeloberfläche auf die letztere aufsetzt. Wir müssen hierbei soviel der Augen resp. der schadhafte Stellen entfernen, dass von der Kartoffel nur gesundes Gewebe und gesunde Epidermis zurückbleibt. Erstrecken sich grössere krankhafte Stellen in die Kartoffel hinein, so ist die Kartoffel zu verwerfen. Man hüte sich, zu tief in die Kartoffel hinein zu schneiden, weil die Kartoffel hinterher in Sublimatlösung gelegt wird, und eindringendes Sublimat die Kartoffel für Nährzwecke ungeeignet macht. Auch schade man die gesunde Epidermis möglichst.

Übrigens sind nicht alle Kartoffelsorten für Kulturzwecke gut zu verwenden. Man wählt am besten sogenannte „Salatkartoffeln“, die beim Kochen nicht platzen und, in gekochtem Zustande durchschnitten, keine „mehlige“, sondern eine feste, glänzende Schnittfläche zeigen.

Ist die Kartoffel mit dem Messer gesäubert, so gelangt sie nach Abspülung mit Wasser auf $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde in eine $\frac{1}{10}$ proc. Säuresublimatlösung (1 Sublimat, 5 Salzsäure, 1000 Wasser). Zur Herstellung der letzteren Lösung hält man sich zweckmässig als Stammflüssigkeit eine mit Salzsäure hergestellte 20 proc. Sublimatlösung (20 g Sublimat, gelöst in Salzsäure bis zum Gesamtvolumen von 100 ccm) vorrätig. Von dieser Stammflüssigkeit nimmt man 5 ccm und füllt dieselben mit Leitungswasser bis zu 1 l auf: So erhält man die $\frac{1}{10}$ proc. Lösung für den Gebrauch. (Zur Prüfung darauf, ob eine Sublimatlösung genügende Quantitäten Sublimat gelöst enthält, bedient man sich nach R. Koch¹ sehr bequem der Kupfer-Reaktion. Ein mit Schmirgelpapier blank geputztes Streifchen Kupferblech wird in die zu prüfende Lösung hineingebracht. Bildet sich innerhalb einer halben Stunde ein deutlicher Quecksilberüberzug, so enthält die Lösung mindestens 1:5000 Sublimat. Eine $\frac{1}{10}$ proc. Lösung gibt die Reaktion schon innerhalb einer Minute deutlich.)

Nach der Herausnahme aus der Sublimatlösung wird die Kartoffel in den Einsatz des Dampftopfes gelegt und mit demselben auf

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 278.

$\frac{1}{2}$ Stunde in den Dampftopf gebracht. Hier wird die Kartoffel gar gekocht und zugleich endgültig sterilisiert. Nun wird der Einsatz aus dem Dampftopf herausgenommen und zunächst zur Abkühlung hingestellt. Ist die Abkühlung einigermaßen erfolgt¹, so werden die einzelnen Kartoffeln mit 2 oder 3 Fingern der mit Seife gut gewaschenen und dann in Sublimatlösung getauchten linken Hand aus dem Einsatz herausgenommen und mit Hülfe eines in der rechten Hand gehaltenen, zunächst „ausgeglühten“ (cf. p. 38) und darauf wieder erkalteten Kartoffelmessers durchschnitten, um dann sofort in eine (noch zu beschreibende) feuchte Kammer gelegt zu werden. Bei dem Herausnehmen der Kartoffeln mit Hülfe der „Sublimatfinger“ aus dem Einsatz des Dampftopfes hat man zunächst darauf zu sehen, dass die Kartoffeln nicht mehr als nötig mit Sublimatlösung beträufelt werden. Dann ist zu beachten, an welchen Stellen die Kartoffel ergriffen werden soll: Wir wollen die Kartoffel nachher durchschneiden, und die hierbei entstehenden Schnitthälften sollen sich gut so hinlegen lassen, dass die Schnittflächen nach oben sehen; die Kartoffel muss also, wenn wir auf ihre gewöhnlich ellipsoide Gestalt die für die Erde gebräuchlichen Bezeichnungen anwenden, äquatorial durchschnitten, also an den Polen mit den Fingern angefasst werden. Die durchschnittene Kartoffel wird nun mit der linken Hand in die feuchte Kammer so gelegt, dass die beiden Schnitthälften von einander getrennt und die Schnittflächen nach oben gerichtet sind. Die feuchte Kammer besteht aus einem Paar geräumiger Glasschalen (Doppelschale), deren obere über die untere hinübergreift und als kappenartiger Deckel dient. Die untere hat c. 20 cm lichten Durchmesser und etwa 6 cm Höhe. Der Boden der inneren, unteren Schale ist mit einem kreisförmigen Stück Fliesspapier bedeckt, welches mit $\frac{1}{10}$ proc. Sublimatlösung befeuchtet ist. Nach dem Einlegen der Kartoffeln wird die Deckelschale aufgelegt; man lässt die Kartoffeln gründlich abkühlen und kann sie dann in der weiterhin zu besprechenden Weise impfen.

Will man gekochte Kartoffeln zu Kulturzwecken vorrätig halten, so kann man nach v. Esmarch² so verfahren, dass man die rohen Kartoffeln schält, abspült, in Scheiben schneidet, und dass man diese Scheiben, nachdem man sie gründlichst in Wasser angefeuchtet hat, in kleine gläserne Doppelschälchen (von 5—6 cm Durch-

¹ Durchschneidet man die Kartoffeln in zu heissem Zustande, so werden die Schnittflächen nachher zu trocken für die Zwecke der Kultur.

² v. Esmarch. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. No. 1.

messer) legt, die zuvor im Trockenschrank sterilisiert sind. Die so armierten Schälchen, auf deren Boden man zweckmässiger Weise noch einige Tropfen Wasser gibt, werden auf etwa $\frac{3}{4}$ Stunden in den Dampftopf gestellt, dann herausgenommen und bis zur späteren Benutzung aufbewahrt. Die vorherige Sterilisierung der Doppelschälchen im Trockenschrank ist nicht dringend notwendig; es empfiehlt sich aber, falls man nicht sterilisierte Schälchen verwendet, die mit den Kartoffeln beschickten Schälchen an drei auf einander folgenden Tagen im Dampftopf zu erhitzen, und zwar am ersten Tage c. $\frac{1}{2}$ Stunde, an den beiden folgenden Tagen je 15 Minuten.

Andere Methoden bereiten die Kartoffel innerhalb des mit Wattepfropf verschlossenen Reagensglases zur Kultur vor. Auf solchen Kartoffeln angelegte Kulturen sind vor Verunreinigungen durch fremde Keime ganz sicher geschützt, während dies nicht von Kartoffelkulturen gilt, die nach den zuerst besprochenen Methoden angestellt werden. Methoden der Kartoffelkultur im Reagensglase haben Bolton¹, Globig², Roux³ angegeben. Globig und Roux verwenden Kartoffelkeile, welche durch diagonale Durchschneidung von Kartoffelcylindern hergestellt werden, die man mit dem (vorher innen und aussen sorgfältig gereinigten und mit Wasser angefeuchteten) Korkbohrer aus der Kartoffel austicht. Globig verwendet bereits gekochte, Roux rohe Kartoffeln. In beiden Fällen gelangen die Kartoffelkeile, nachdem man sie mit Wasser gründlichst befeuchtet hat, dann, mit dem breiten Ende voran, in ein Reagensglas, welches durch einen Wattepfropf verschlossen wird. Da sich bei dem nachfolgenden Kochen resp. Sterilisieren Kondensationswasser bildet, so lässt Roux die Kartoffel auf einer in der Nähe des Bodens des Reagensglases befindlichen verengerten (eingezogenen) Stelle der Wand des Glases aufruhren, während Hueppe⁴ hierzu ein Stück Watte benutzt, welches auf den Boden des (in gewöhnlicher Weise geformten) Reagensglases gebracht wird. Durch beide Vorrichtungen wird die Berührung der Kartoffel mit dem Kondensationswasser verhindert. Ich⁵ benutze zu diesem Zwecke kleine, kurze Glasröhrchen, auf denen der Kartoffelkeil seinen Stützpunkt findet. Vor dem Einbringen des Kartoffelkeils in das Reagensglas lässt man einige Tropfen Wasser auf den Grund des

¹ Bolton. Med. News. 1887. vol. 1. No. 12.

² Globig. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1887. p. 298.

³ Roux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. No. 1.

⁴ Hueppe, Die Methoden der Bakterienforschung. 4. Aufl. 1889. p. 234.

⁵ C. Günther. Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 20.

letzteren laufen.¹ Hat man bereits gekochte Kartoffeln für die genannte Methode in Verwendung gebracht, so folgt nach dem Verschluss des Glases mit Watte die Sterilisierung, welche wie bei der Gelatine- etc. Bereitung vorgenommen wird. Hat man rohe Kartoffeln verwendet, so müssen die Kartoffelkeile erst gekocht, dann noch gründlich sterilisiert werden. Zu dem Zwecke stellt man die Gläschen zunächst für 30 Minuten in den Dampftopf und wiederholt die Dampfbehandlung an den beiden nächstfolgenden Tagen je 15—20 Minuten lang.

Die Kartoffel hat gewöhnlich eine leicht saure Reaktion (auf die frische Schnittfläche aufgelegtes blaues Lakmuspapier wird gerötet). Für gewisse Zwecke ist es notwendig, die Kartoffeloberfläche (z. B. durch 15 Minuten langes Einlegen in 1 proc. Sodalösung vor der Sterilisierung) schwach alkalisch zu machen („Sodakartoffel“). Ebenso kann man die chemische Reaktion der Kartoffel durch Einlegen derselben in dünne Essigsäure stärker sauer machen („Essigsäurekartoffel“).

Eine Methode, frische Eier als Nährboden für Mikroorganismen zu verwenden, hat Hueppe² angegeben: Die frischen Eier werden äusserlich sorgfältig (mit Hülfe von Seife, Wasser und Bürste) gereinigt; dann wird die Schale mit Sublimatlösung sterilisiert, mit sterilisiertem Wasser abgespült und mit steriler Watte abgetrocknet. Nun wird an der Spitze des Eies mit ausgeglühter Nadel eine feine Öffnung gemacht; durch die letztere hindurch wird mit Hülfe des Platindrahtes die Infektion des Eies bewirkt. Darauf bedeckt man die Öffnung mit einem kleinen Stück sterilisierten Seidenpapiers und befestigt das letztere mit Hülfe von Kollodium fest an der Eischale, so dass die Öffnung luftdicht verschlossen wird. Hammerl³ sowie Sclavo⁴ verschliessen das Ei sehr einfach mit einem Tropfen brennenden Siegellacks.

Ich gehe behufs der Sterilisierung und Inficierung des Eies so vor, dass ich, nachdem das Ei an der Spitze mit Seife und Bürste gereinigt, mit gewöhnlichem Wasser (ohne Sublimat) abgespült und wieder getrocknet ist, das glühende Ende eines Kartoffelmessers oder

¹ Die vorstehend öfter genannte, sehr zweckmässige Befeuchtung der Kartoffeln bezw. das Einbringen von Wasser in die Kulturgefässe, wodurch ein unliebsames Austrocknen der Kartoffeln während der Dampfbehandlung verhütet und die Haltbarkeit des Kartoffelnährbodens verlängert wird, stammt von Herrn Scholz (Hygienisches Institut, Berlin).

² Hueppe. Centr. f. Bakt. Bd. 4. 1888. No. 3. p. 80.

³ Hammerl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 155.

⁴ Sclavo, Della coltura del diplococco etc. Roma. 1894.

Skalpells flach auf die Spitze des Eies auflege. Es entsteht eine oberflächlich verkohlte, d. h. also sicher sterilisierte, Stelle, in welche mitten hinein mit geglühter und wieder erkalteter Nadel unter drehenden Bewegungen ein Einstich gemacht wird, der sich leicht soviel erweitern lässt, dass der Platindraht oder die Platinöse eingeführt werden kann. Den Verschluss kann man dann entweder mit Kollodium und sterilisiertem Papier oder, einfacher, mit brennendem Siegelack (siehe oben) bewerkstelligen.

Nach Hueppes Ansicht¹ ist das Wachstum der Bakterien innerhalb des Eies ein wesentlich anaërobes. Von vollständiger Anaërobiose kann aber sicher keine Rede sein, da der atmosphärische Sauerstoff durch die Schale in das Innere des Eies hineindiffundiert. Die im Ei auftretenden, das spontane Verderben der Eier bewirkenden Bakterienarten sind samt und sonders Aërobien.²

Um die Eisubstanz für sich, von der Eischale entblösst, zu Kulturzwecken zu verwenden, verfährt Zörkendörfer³ auf folgende Weise: Das frische Ei wird aufgeschlagen, und das Eiweiss wird in der in der Küche üblichen Weise (nämlich indem man den Dotter mehrmals aus einer Schalenhälfte in die andere überfüllt) in ein (vorher im Trockenschrank sterilisiertes) Erlenmeyersches Kölbchen eingefüllt. Dann wird der ganze Dotter auf die Mündung des Kölbchens gelegt, und das letztere wird darauf in Eiswasser gestellt. Der Luftdruck presst nun den Dotter meist ohne Weiteres in das Kölbchen; event. hilft man durch Blasen etwas nach. Man hat dann das ganze Ei mit unverletztem Dotter im Kölbchen; das letztere wird mit dem zugehörigen (sterilisierten) Wattepfropf verschlossen und dann zur sicheren Sterilisierung des Eies eine Reihe von Tagen je 1—2 Stunden einer Temperatur von 56° C. ausgesetzt. Man verfährt also genau so wie bei der Kochschen Sterilisierung des Blutserums (cf. oben p. 206).

Durch Vermischung von fertigem Agarnährboden resp. fertiger Nährbouillon mit frischem Eigelb hergestellte Eigelb-Nährböden hat Capaldi⁴ angegeben und für manche Zwecke (Züchtung von Diphtherie-, von Tuberkelbacillen) empfohlen. (Durch Erhitzung auf höhere Temperaturgrade soll die günstige Wirkung dieser Nährböden aufgehoben werden.)

¹ Hueppe. l. c.

² cf. Schrank. Wien. med. Jahrb. 1888. p. 320; Zörkendörfer. Arch. f. Hyg. Bd. 16. 1893. p. 398; W. Hesse. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 25.

³ Zörkendörfer. Arch. f. Hyg. Bd. 16. 1893. p. 380.

⁴ Capaldi. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 800.

Aus Eiereiweiss hergestelltes Alkalialbuminat benutzt Karlinski¹ für Kulturzwecke. Die Darstellung ist die folgende: Ausgesucht grosse, unbeschädigte, frische Hühnereier werden mit der Spitze nach unten in Bechergläser mit 20 proc. Kalilauge auf 14 Tage gelegt. Mittels sterilisierter Pincette wird dann die Schale abgehoben, darauf das braungelbe, durchsichtige Eiweiss (der Dotter lagert sich fast ausnahmslos in den tieferen Partien) mit einem sterilisierten Messer in 2—4 mm dicke Scheiben zerschnitten, die ihrerseits in sterilisierte Doppelschälchen hineingelegt werden. (Eine weitere Sterilisierung ist nach Karlinski nicht notwendig, da man bei rascher und vorsichtiger Manipulation kaum 1 % der Scheiben durch Verunreinigungen verliert.)

Ein wichtiger Nährboden für bakteriologische Zwecke ist die sterilisierte Milch. Man füllt zur Herstellung dieses Nährbodens Reagensgläschen in der gewöhnlichen Weise zu etwa einem Drittel voll frischer, eben umgeschüttelter Milch, versieht sie mit Wattepfropfen und macht nun den Nährboden durch Erhitzen steril. Das Letztere ist aber keine leichte Aufgabe; unsere gewöhnlich zum Zwecke der Sterilisierung von Nährböden im Laboratorium geübten Methoden versagen fast stets, wenn es sich um die Sterilisierung von Milch handelt. Es hat dies einfach darin seinen Grund, dass in der Milch, und zwar in jeder, auch der frischesten Milch, zahlreiche Keime von ganz ausserordentlicher Widerstandsfähigkeit vorhanden sind. Auf jeden Fall braucht man, wenn man nicht sehr hohe Temperaturen (im Autoklaven; cf. p. 41) anwenden will, oder wenn man die Milch nicht ganz ausserordentlich lange Zeit (eine grössere Reihe von Stunden) im Dampftopf erhitzen will (wobei die Milch immer sehr erheblich verändert wird), die diskontinuierliche Sterilisierung. Es kommt aber da nicht allein darauf an, wie lange Zeit die Milch jedes einzelne Mal erhitzt wird, sondern auch darauf, bei welcher Temperatur sie in der Zwischenzeit zwischen den einzelnen Erhitzungen gehalten wird. Nach meinen Erfahrungen erhält man einen sicher sterilen Nährboden, wenn man die Milch an drei auf einander folgenden Tagen je eine Stunde lang im Dampftopf hält und in der Zwischenzeit jedesmal bei c. 21° C. stehen lässt. Die Milch nimmt bei dieser Methode der Sterilisierung eine ganz leicht hellbräunliche Färbung an.

Eine besondere Stellung unter den für die Zwecke der Bakterienkultur gebrauchten Nährböden nehmen diejenigen ein, welche eiweiss-

¹ Karlinski. Hyg. Rundschau. 1895. p. 687. Anm.

frei sind. Es hat damit folgende Bewandtnis: Bereits im Jahre 1858 zeigte Pasteur¹ bei seinen Untersuchungen über die Ernährungsbedingungen von Hefepilzen, dass diese Organismen zu ihrem Wachstum keine Eiweisskörper brauchen, sondern dass sie, wie die grünen Pflanzen, den für den Aufbau ihres Leibes notwendigen Stickstoff aus Ammoniak zu entnehmen vermögen. Pasteur benutzte bei seinen Versuchen eine eiweissfreie Nährflüssigkeit („Pasteursche Flüssigkeit“), auf welcher sich Hefepilze völlig normal entwickeln und vermehren können, und die besteht aus

100 Gew.-T. destilliertem Wasser,
 10 T. reinstem Kandiszucker,
 1 T. weinsaurem Ammoniak und
 der Asche von 1 Gew.-T. Hefe (etwa 0,075 Gew.-T. Asche).

Der Zucker diene in der Pasteurschen Flüssigkeit den Hefepilzen als Kohlenstoffquelle, das weinsaure Ammoniak als Stickstoffquelle; ausserdem waren zur Ernährung dieser Mikroorganismen noch Mineralsubstanzen notwendig, welche durch die Hefenasche repräsentiert wurden. Handelte es sich hier um eine Nährflüssigkeit für Hefepilze, so wies Pasteur andererseits auch bereits nach (1861), dass auch (gewisse) Bakterien auf eiweissfreien Nährböden gedeihen können.²

Auch die ursprüngliche Pasteursche Flüssigkeit ergab sich in der Folge als ein ausgezeichneter Nährboden für Bakterien. Sie wurde von A. Mayer³ dahin modifiziert, dass anstatt der Hefenasche die in derselben enthaltenen wirksamen Salze zur Herstellung der Nährlösung genommen wurden. Im Anschlusse an die Ermittlungen der vorgenannten Autoren konstruierte dann (1872) Ferd. Cohn⁴ seine „normale Bakterien-Nährflüssigkeit“, welche

0,1 g phosphorsaures Kali,
 0,1 g kryst. schwefelsaure Magnesia,
 0,01 g dreibasisch phosphorsauren Kalk auf
 20 ccm dest. Wasser enthält; in der Flüssigkeit wurde ferner
 aufgelöst 0,2 g weinsaures Ammoniak.

¹ Pasteur. Citirt nach F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. 1872. p. 191 ff.

² Pasteur. Comptes rend. Acad. des sc. t. 52. 1861. p. 346. Hier spricht Pasteur von dem „ferment butyrique“, welches „sans gaz oxygène libre“ lebt und sich auf einer Lösung vermehrt, die nichts als Zucker, Ammoniak und Phosphate enthält.

³ A. Mayer, Untersuchungen über die alkoholische Gärung. 1870 (citirt nach F. Cohn. l. c. p. 195).

⁴ F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. 1872. p. 195, 196.

In dieser Cohnschen Nährlösung ist das Ammoniak die Stickstoff-, die Weinsäure die Kohlenstoffquelle der Bakterien. Aus weiteren Versuchen über die Ernährung der (von ihm untersuchten) Bakterien zog F. Cohn¹ den Schluss, „dass die Bakterien in völlig normaler Weise und in grösster Üppigkeit sich vermehren, sobald sie die erforderlichen Aschenbestandteile in Lösung vorfinden und ihren Stickstoff aus Ammoniak oder Harnstoff, wahrscheinlich auch aus Salpetersäure, ihre Kohle aus irgend einer organischen Kohlenstoffverbindung entnehmen können“. Der Vergleich eiweissfreier und eiweisshaltiger Nährböden führte Cohn² zu dem Ergebnis, dass mit grosser Wahrscheinlichkeit die Assimilationsprocesse bei den Bakterien die nämlichen seien, möge ihnen der Stickstoff in Form von Ammoniak oder in Form von Eiweisskörpern geboten werden. Einen weiteren Fortschritt in der Kenntnis der Ernährungsverhältnisse der Mikroorganismen verdanken wir dann C. v. Nägeli³, welcher ermittelte, dass der Stickstoff aus seinen Verbindungen am leichtesten assimiliert wird, wenn er als NH_2 vorhanden ist, weniger leicht, wenn als NH , noch weniger leicht, wenn als NO vorhanden.

Überblickt man die vorstehend referierten Ermittlungen, so erscheint es nicht auffällig, dass es später Uchinsky⁴ gelungen ist, einen eiweissfreien Nährboden herzustellen, auf dem eine grosse Reihe von pathogenen Bakterienarten gut gedeihen. Die „Uchinskysche Lösung“ besteht aus

Wasser	1000
Glycerin	30—40
Chlornatrium	5—7
Chlorecalcium	0,1
Magnesiumsulfat	0,2—0,4
Dikaliumphosphat	2—2,5
Ammonium lacticum	6—7
Natrium asparaginicum	3,4.

(Über die Verwendbarkeit des [in der Uchinskyschen Lösung benutzten] Asparagins zur Ernährung von Spaltpilzen hat bereits 1882 Nägeli⁵ Mitteilung gemacht.)

C. Fraenkel⁶ hat die „Uchinskysche Lösung“ in folgender Weise vereinfacht: Er nimmt

¹ F. Cohn. l. c. p. 202.

² F. Cohn. l. c. p. 210.

³ C. v. Nägeli, Untersuchungen über niedere Pilze. München und Leipzig. 1882. p. 5.

⁴ Uchinsky. Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. p. 316.

⁵ C. v. Nägeli. l. c. p. 29 etc.

⁶ C. Fraenkel. Hyg. Rundschau. 1894. p. 772.

Kochsalz	5 g	
Kaliumbiphosphat	2 g	
Ammonium lacticum	6 g	
käufll. Asparagin	4 g	
Wasser	1000 g	und setzt dazu
verdünnte Natronlauge	bis zu	deutlich alkalischer
Reaktion.		

Auch auf dieser Lösung wachsen, wie C. Fraenkel festgestellt hat, eine grosse Reihe von saprophytischen sowohl wie von pathogenen Bakterienarten. (Kein Wachstum zeigte auf diesem Nährboden unter Anderem der Tuberkelbacillus [vergl. hinten das dem Tuberkelbacillus gewidmete Kapitel]; dagegen wuchs dieser Mikroorganismus rasch und üppig, sobald der obigen Nährlösung 3—4 % Glycerin zugesetzt wurden.)

Die genannten eiweissfreien Nährlösungen werden ebenso sterilisiert, wie es bei der Gelatine, dem Agar etc. geschieht, d. h. sie werden, in mit Wattepfropf versehenen Gefässen eingeschlossen, an drei auf einander folgenden Tagen je 15 bis 20 Minuten im Dampftopf gehalten.

Handelt es sich bei den vorstehend genannten eiweissfreien Nährsubstraten um flüssige Nährböden, so hat andererseits Winogradsky bei seinen bereits oben (p. 82) citierten Untersuchungen über die nitrifizierenden Organismen des Bodens feste, mit Hülfe von Kieselsäure hergestellte, Nährböden verwandt, welche frei von Eiweiss, ja überhaupt frei von organischer Substanz sind. (Die Kieselsäure als Nährbodenmaterial für Mikroorganismen wurde zuerst von W. Kühne¹ angegeben.) Das Princip der Herstellung dieser Nährböden ist das folgende: Eine Lösung von Wasserglas (Natriumsilikat) wird mit Salzsäure versetzt. Es bildet sich Chlornatrium und freie Kieselsäure, welche in Lösung bleibt. Das Chlornatrium wird durch Diffusion gegen Wasser entfernt. Die restierende Kieselsäurelösung wird durch Abdampfen eingeeengt, durch Hitze sterilisiert und dann mit sterilisierten Lösungen gewisser Salze versetzt, deren Zugabe einerseits eine Gerinnung, ein Festwerden der Kieselsäurelösung bewirkt, und die andererseits den „Nitrobakterien“ zur Nahrung dienen sollen. Die Kieselsäure dient in diesen Winogradsky'schen Nährböden also nur als Träger für die Nährsubstanzen; sie gewährt ferner die Möglichkeit, dem Nährboden eine feste Konsistenz zu geben.

Von einer eingehenden Beschreibung dieser (nicht ganz leicht herzustellenden) Winogradsky'schen Kieselsäurenährböden (vergl. über

¹ W. Kühne. Zeitschr. f. Biol. Bd. 27. 1890.

ihre Herstellung auch Sleskin¹, ferner Beijerinck²) kann hier Abstand genommen werden, da man später gelernt hat (Beijerinck, Winogradsky), ohne Zuhülfenahme der Kieselsäure zweckmässige Nährböden für die Nitrobakterien herzustellen, wie bereits oben (p. 82, 83) gesagt wurde. Genaueres über die letzteren Nährböden siehe hinten, Teil C.

Zur Aufbewahrung von Special-Nährböden, die nur selten gebraucht werden, aber immer vorrätig sein sollen, ferner für steril aufzubewahrende Salzlösungen u. dergl. hat Stutzer³ einen (das Austrocknen verhindernden) Gummiverschluss konstruiert, welcher (über den in das Reagensglas hineingestossenen Wattepfropf) auf die Öffnung des Glases aufgesetzt wird, und der mit einer ventilartig wirkenden Öffnung versehen ist: Die bei der (behufs der Sterilisierung erfolgenden) Erhitzung des Glases sich ausdehnende Luft kann zwar heraustreten; ein Zurücktritt von Gasen ist jedoch unmöglich.⁴

Zur Züchtung von Schimmelpilzen benutzt man mit Vorteil Brotbrei. Um denselben herzustellen, füllt man getrocknetes und zerriebenes Brot in Reagensgläser bis etwa zur Höhe von 2 bis 3 cm (oder noch besser in Erlenmeyersche Kölbchen, etwa 1 cm hoch) ein. Man gibt dann so viel Wasser hinzu, dass das Brot völlig durchfeuchtet wird, verschliesst das Röhrchen resp. Kölbchen mit einem Wattepfropf und erhitzt nun behufs der Sterilisation an drei auf einander folgenden Tagen je 15 bis 20 Minuten im Dampftopf. Der Brotbrei reagiert sauer, ist also für Bakterien kein passender Nährboden.

Über die Hilfsmittel zur Züchtung von Protozoën (speciell Amöben) siehe hinten den Anhang zu Teil B.

3. Die wichtigsten Methoden der Bakterienkultur.

Zur Isolierung der einzelnen Arten aus einem Bakteriengemische bedient man sich jetzt fast ausschliesslich der Kochschen Plattenkulturmethode, deren Princip R. Koch⁵ zuerst 1881 angegeben hat. Diese Methode setzt einen gelatinierenden Nährboden voraus, der im flüssigen Zustande mit dem Bakterienmaterial so beschickt wird,

¹ Sleskin. Centr. f. Bakt. Bd. 10. 1891. No. 7.

² Beijerinck. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 259. Anm.

³ Stutzer. cf. Burri. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 627.

⁴ Der genannte Verschluss steht unter Patentschutz (D. R. P. 74460); zu beziehen ist er von Carl Gerhardt, Lager chemischer Utensilien, Bonn.

⁵ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 27. Zeile 25 bis 29 u. p. 36. Zeile 11—14.

dass sich die einzelnen Keime möglichst gleichmässig in ihm verteilen, der dann auf einer möglichst grossen Fläche ausgebreitet und dort zur Erstarrung gebracht wird. Dann sind die eingesäeten Keime örtlich fixiert und kommen zu isolierter Entwicklung. Als Nährboden kommt meist die gewöhnliche Nährgelatine (cf. oben p. 188) zur Verwendung. Nach der ursprünglichen Kochschen Vorschrift verfährt man hierbei folgendermassen:

Es wird ein Reagensglas, welches c. 10 ccm sterilisierte Nährgelatine enthält („Gelatineröhrchen“), genommen und sein unterer Teil über der Flamme (oder in c. 40° C. warmem Wasser) leicht erwärmt, so dass die Gelatine schmilzt. Ist bei der Erwärmung über der Flamme die Gelatine zu heiss geworden, so muss sie bis etwa zur Handwärme wieder abgekühlt werden. Nun wird das Gläschen in die rechte Hand genommen, der verschliessende Wattepfropf wird mit den Fingern der linken Hand erfasst, durch Drehen zunächst gelockert und dann herausgezogen. Dann bringt man das schräg gehaltene Röhrchen mit seiner Mündung mehrere Sekunden lang in die Bunsenflamme, indem man es durch Bewegen mit den Fingern um seine Längsachse rotieren lässt. Dabei wird der Rand des Gläschens „abgeglüht“, die dort befindlichen, aus der Luft zufällig aufgefallenen Keime werden „abgebrannt“. (Wir müssen dies tun einerseits, um zu vermeiden, dass bei dem nachfolgenden Impfen des Röhrchens von den genannten fremden Keimen etwas mit in das Röhrchen hineingelangt, andererseits auch, um zu vermeiden, dass, bei dem weiterhin folgenden Ausgiessen der geimpften Gelatine auf die Kulturplatte, diese fremden Keime mit auf die Platte hinübergerissen werden.) Dann wird das Gläschen so zwischen Daumen und Zeigefinger der mit dem Handteller nach oben gerichteten ausgestreckten linken Hand gesteckt, dass seine Mündung nach oben sieht. Der Wattepfropf wird zwischen den zweiten und dritten Finger der linken Hand so geklemmt, dass der im Glase befindlich gewesene Teil des Pfropfes von den Fingern nicht berührt wird.

Nun wird die Gelatine „inficiert“. Das Inficieren geschieht mit Hilfe eines Platindrahtes, welcher etwa 6—7 cm lang, nicht zu dünn, und an einem etwa 20 cm langen Glasstabe angeschmolzen oder in einer geeigneten Metallfassung (p. 96) befestigt ist. Von derartigen Platindrähten hält man sich mehrere vorrätig. Einzelne sind geradlinig gestreckt; bei anderen ist das Ende zu einer etwa 2 mm im Durchmesser haltenden kreisförmigen Öse gebogen („Platinöse“). Je nachdem man nun ein Material vor sich hat, welches ausserordentlich reich an Bakterien ist (wie z. B. die Kahl-

haut auf der Oberfläche eines faulenden Pflanzeninfuses), oder welches weniger reich an Bakterienkeimen ist (wie z. B. käufliche rohe Milch), nimmt man entweder mit der Spitze oder mit der Öse etwas von dem zu untersuchenden Material und bringt es in die Gelatine. An der Spitze nämlich bleiben stets erheblich geringere Quantitäten des Materials haften als an der Öse. Bevor man die Platindrähte benutzt, werden sie in dem Flammenmantel des Bunsenbrenners oder in der Spiritusflamme ausgeglüht, dann wieder erkalten gelassen.¹ Der inficierte Platindraht resp. die Platinöse werden in das Gelatineröhrchen so eingeführt, dass man eine Berührung der Wand des Gläschens mit dem Bakterienmaterial oberhalb der Gelatine möglichst vermeidet. Das ganze Material soll in die Gelatine gelangen und nicht etwa zu einem grösseren oder geringeren Teile am Glase hängen bleiben. Das Material wird dann durch Agitieren mit dem Platindrahte und durch Hin- und Herneigen des Gläschens möglichst gleichmässig in der Gelatine verteilt. Hat man konsistenteres Material vor sich, welches sich nicht so leicht gleichmässig verteilen lässt, so empfiehlt es sich, dasselbe dicht oberhalb der Gelatine an der Glaswand unter Zuhülfenahme kleiner Mengen Gelatine mit Hülfe des Platindrahtes zu zerreiben und dann durch Bewegen des Röhrchens in die Gelatine hineinzuspülen.

Auf jeden Fall kommt es also immer darauf an, das zu untersuchende Material in möglichst verteiltem Zustande mit der Nährgelatine zu vermischen. Es gibt Fälle, in denen die hierzu notwendige Zerteilung und Zerkleinerung des Materials auf dem geschilderten Wege nicht gelingt. Wenn wir z. B. ein Stückchen einer frischen Favusborke mit Hülfe des Platindrahtes in die geschmolzene Nährgelatine eintragen würden, so würde uns die notwendige Zerkleinerung dieses Materials durch Agitieren etc. in keiner Weise gelingen. In solchen Fällen habe ich mir auf folgende Weise geholfen: Ich improvisierte mir eine sterilisierte Reibschale und ein sterilisiertes Pistill: erstere, indem ich ein reingeputztes Uhrschälchen über der Flamme stark erhitzte und dann erkalten liess; letzteres, indem ich ein leeres, trockenes, reingeputztes Reagensglas an seinem geschlossenen Ende in der Flamme stark erhitzte und dann erkalten liess. Dann wurde etwas sterile Bouillon in das sterile Uhrschälchen gegossen, das zu zerkleinernde Material (Favusborke etc.) hineingegeben und mit Hülfe des „Reagensglas pistills“ fein zerrieben. Hat man sich

¹ Nach dem Ausglühen (gebrauchter) Platindrähte findet sich häufig etwas Asche an dem Draht, welche alkalisch reagiert. Ich entferne dieselbe durch Eintauchen des Drahtes in Salzsäure und Wiederausglühen.

derartiges, mehr oder weniger zähe zusammenhängendes, Material auf die geschilderte Weise zerteilt oder zerkleinert, so nimmt man dann eine Platinöse voll der das zerkleinerte Material enthaltenden Bouillon heraus, trägt die Öse in die geschmolzene Gelatine, die zur Plattenkultur verwendet werden soll, ein, und es ist dann ein Leichtes, das Material gleichmässig in der Gelatine zu verteilen.

Wir haben nun eine Portion Gelatine inficiert, wir haben das Keimgemisch, welches wir untersuchen wollen, möglichst sorgfältig in der Gelatine zer- und verteilt, so dass die einzelnen Zellen möglichst von einander entfernt liegen. Wir könnten nun, wie das nachher auch geschehen soll, die inficierte Gelatine auf eine sterile Glasplatte in möglichst dünner Schicht ausgiessen, und wir würden dann nach der Erstarrung der Gelatine, d. h. also nach der örtlichen Fixierung der einzelnen Keime, aus diesen einzelnen Keimen isolierte Kolonien entstehen sehen. Nun aber bringt es die Kleinheit der Bakterien mit sich, dass auch die kleinste Menge des Bakteriengemisches, die wir mit Hilfe des Platindrahtes in die Gelatine übertragen, gewöhnlich noch Tausende und aber Tausende von Zellen enthält. Es würden auf unserer Platte also ebenso viele Kolonien zur Entwicklung gelangen, und diese würden dann so dicht gedrängt liegen müssen, dass kaum von einer isolierten Beobachtung derselben die Rede sein könnte, geschweige denn von einer weiteren Manipulation mit den einzelnen Kolonien. Aus diesem Grunde begnügt man sich nie mit dem einen inficierten Glase, sondern man macht ohne Weiteres von diesem Glase „Verdünnungen“. Zu dem Zwecke bringt man ursprünglich (cf. p. 218) nicht nur in einem, sondern gleich in drei Gelatine-röhrchen die Gelatine zum Schmelzen. Ist das erste Röhrchen („Original“) mit der Bakterienmasse inficiert, so nimmt man sofort ein zweites, noch steriles Röhrchen, entfernt seinen Wattepfropf, glüht seinen Rand ab (cf. p. 218) und stellt es neben das erste Röhrchen, also ebenfalls zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand. Den Wattepfropf klemmt man nun zwischen dritten und vierten Finger der linken Hand. Man überträgt dann eine Anzahl Platinösen (gewöhnlich 3—5) der inficierten Gelatine des Originalglases in das zweite Glas („Erste Verdünnung“). Nach gehöriger Verteilung dieser 3—5 Ösen in der Gelatine des zweiten Gläschens (die Verteilung erleichtert man event. durch Hin- und Herneigen des Gläschens) wird das Originalglas mit dem zugehörigen Wattepfropf verschlossen, beiseite gestellt, und es werden dann aus dem zweiten Gläschen wiederum 3—5 Ösen Gelatine in das dritte, noch sterile Gläschen übertragen („Zweite Verdünnung“).

Vorher bereits hat man sich die drei Platten, auf die man die Gelatine der drei Gläschen ausgiessen will, zurecht gelegt. Die Platten sind von nicht zu dickem Glase, rechteckig und messen etwa 8:13 cm. Sie müssen sorgfältig sterilisiert sein, ehe sie zur Benutzung kommen. Das Sterilisieren bewirkt man am besten in dem Trockenschrank (cf. p. 39). Die Platten werden zu dem Zwecke, rein geputzt und getrocknet, in grösserer Anzahl auf einander gelegt und in eine Tasche von starkem Eisen- oder Kupferblech, die mit übergreifendem Deckel versehen ist („Plattentasche“), geschoben. Diese Tasche wird dann während etwa $\frac{3}{4}$ Stunden in dem Trockenschranke einer Temperatur von 160° C. oder darüber ausgesetzt. Nach dem Abkühlen (welches sehr langsam, am besten innerhalb des nach Abstellung der Heizung erkaltenden Trockenschrankes zu geschehen hat, da sonst die Platten gewöhnlich entzwei springen) werden drei von den Platten, die man aber nur an den Kanten berühren darf, aus der Tasche herausgenommen und nun über einander auf eine horizontal eingestellte Platte von starkem Glase gelegt, welche die Bedeckung einer mit Wasser und Eisstücken voll angefüllten Glasschale bildet (Kochs Giessapparat). Das Eiswasser kühlt die Glasplatten ab. Über die Platten wird eine Glasglocke gestülpt, welche das Auf-fliegen von Luftkeimen auf die Platten verhindert. Verfügt man über einen Trockenschrank nicht, so kann man die Platten auch sehr bequem dadurch sterilisieren, dass man sie, indem man sie mit den Fingern an den Kanten festhält, beiderseits in der Gas- oder Spiritusflamme stark erhitzt. Man lässt sie dann unter einer Glasglocke abkühlen.

Wir gehen jetzt daran, unsere drei inficierten Gelatineröhrchen auf die zurechtgelegten, durch Eis abgekühlten Platten auszugliessen. Zu dem Zwecke nehmen wir zunächst das „Original“-Röhrchen in die rechte Hand, entfernen den Wattepfropf, den wir sofort in eine Schale mit Desinfektionsflüssigkeit (z. B. in die, p. 208 erwähnte, Säuresublimatlösung) werfen, und glühen (wie oben, p. 218, beschrieben) den Rand der Mündung des Röhrchens von Neuem in der Flamme ab. Nachdem der Rand des Gläschens wieder abgekühlt ist, wird der über die Platten gestülpte Deckel (die Glasglocke) des Giessapparates mit der linken Hand in die Höhe gehoben, und es wird nun die inficierte Gelatine des Originalglases in einem Zuge auf die Mitte der obersten Platte ausgegossen. Unmittelbar darauf sorgt man für möglichste Flächenausbreitung der Gelatine dadurch, dass man sie mit dem Rand des Röhrchens direkt auf der Platte ausstreicht und verteilt. Die Gelatine soll hierbei überall etwa 1 cm vom Rande

der Platte entfernt bleiben; denn den Rand resp. die Kanten der Platte haben wir mit den Fingern berührt und werden wir weiterhin noch berühren. Diese Teile sind also nicht als steril zu betrachten; sie würden uns fremde Keime auf unsere Platte bringen. Nun wird der Deckel wieder auf den Giessapparat aufgesetzt; das seiner Gelatine entledigte Röhrchen kommt in die Desinfektionsflüssigkeit (s. oben).

Innerhalb des Bruchteils einer Minute ist dann die Gelatine erstarrt.¹ Die Platte wird nun nach Lüftung des Deckels, indem man sie an den Kanten erfasst, von den darunter liegenden Platten abgehoben und in querer Lage auf ein etwa $5\frac{1}{2}$ cm breites, 14 cm langes Glasbänkchen gelegt, welches aus einer Glasplatte von den angegebenen Dimensionen und zwei unter die Enden derselben mit Siegelack festgekitteten vierkantigen Glasklötzchen (von etwa $5\frac{1}{2}$ cm Länge, 1 cm Breite, 7 mm Höhe) hergestellt ist. Zwischen Glasbänkchen und Platte legt man einen Papierzettel, welcher die genaue Bezeichnung des Platteninhaltes und das Datum enthält. Man hat sich gewöhnt, die Originalplatte mit „O“, die erste Verdünnung mit „I“, die zweite mit „II“ zu bezeichnen. Das Bänkchen wird dann mit der Platte in die feuchte Kammer gestellt, die man sich ebenso herstellt, wie wir es oben (p. 209) für die nach der ursprünglichen Kochschen Methode hergestellten Kartoffelkulturen angegeben haben. Nun wird das zweite Röhrchen, die erste Verdünnung, auf die zweite auf dem Giessapparate liegende Platte, in derselben Weise wie vorher das Originalröhrchen, ausgegossen, dann nach dem Erstarren der Gelatine die Platte auf ein bezeichnetes Bänkchen gelegt und das letztere auf das Bänkchen der Originalplatte in die feuchte Kammer gestellt. In derselben Weise wird auch das dritte Röhrchen behandelt, und das dritte Bänkchen schliesslich auf das zweite Bänkchen in die feuchte Kammer gestellt. Die letztere bleibt nun bei Zimmertemperatur stehen. Am günstigsten ist im Allgemeinen für die Gelatinekulturen eine Temperatur von 18 bis 20 bis 22° C.

Was die Manipulationen mit dem Wattepfropf angeht, von denen auf den vorstehenden Seiten (p. 218—221) öfters die Rede gewesen ist, so muss man stets daran denken, dass — falls die Gelatineröhrchen nicht ganz frisch hergestellt sind, sondern bereits

¹ Es scheint, namentlich bei Sommertemperatur, darauf anzukommen, dass dieses Erstarren schnell und intensiv geschieht. Man hat deshalb stets für eine entsprechend abgekühlte Unterlage zu sorgen. Je sorgfältiger man in diesem Punkte vorgeht, desto besser scheint sich hinterher — auch bei relativ hoher Zimmertemperatur — die Kulturgelatine in festem Zustande zu erhalten.

tage- oder gar wochenlang gestanden haben - - der Wattepfropf stets mehr oder weniger Staub, der aus der Luft sich darauf abgesetzt hat, enthält. Dieser Staub ist keimhaltig, und jede Manipulation mit solchem staubigen Wattepfropf beim Öffnen oder Schliessen der Gläschen bringt die Gefahr einer Verunreinigung der Kulturgelatine mit sich. Ich würde deshalb — abweichend von der oben (p. 218 ff.) gegebenen (ursprünglichen Kochschen) Vorschrift — es für zweckmässiger halten, dass man bei dem ersten Öffnen eines jeden für die Plattenkultur bestimmten Gelatineröhrchens den Wattepfropf sofort definitiv entfernt, um dann sofort den Rand der Mündung des Röhrchens, wie oben (p. 218) beschrieben, abzuglühen. Man behandelt am besten gleich von vornherein drei Gelatineröhrchen auf diese Weise; während das zweite und dritte dann auf dem Reagensglasgestell ruhig stehen, impft man das erste mit dem zu untersuchenden Material. Dann legt man daraus die notwendigen Verdünnungen in die anderen Gläschen hinein an und lässt die einzelnen Gläschen, wenn man nicht gerade momentan mit ihnen zu manipulieren hat, bis zum Ausgiessen der resp. Gelatine auf die Platte stets ruhig offen auf dem Reagensglasgestell stehen. Die Gefahr der Verunreinigung durch Luftkeime bei diesem Offenstehen ist für die Reagensgläschen bei der Kürze der in Betracht kommenden Zeit eine ganz ausserordentlich geringe, jedenfalls eine viel kleinere als die Gefahr, die das Manipulieren mit staubigen Wattepfropfen in sich schliesst. Man muss auch bedenken, dass die ganze Art und Weise der Herstellung der Kulturplatten an sich — vom Impfen der Kulturgelatine an bis zu der Unterbringung der gegossenen Platten in der feuchten Kammer — eine derartige ist, dass Verunreinigungen durch Stäubchen aus der Luft beim besten Willen nicht völlig auszuschliessen sind.

Haben die Plattenkulturen 24 Stunden bei den oben angegebenen Temperaturen (18—22° C.) gestanden, so werden sie untersucht; und zwar besichtigt man stets zuerst die Originalplatte, dann die Verdünnungsplatten nach der Reihe. Nach der angegebenen Zeit der Kultivierung zeigt die Originalplatte gewöhnlich schon bei der Betrachtung mit blossen Auge eine mehr oder weniger auffallende Trübung; und bei schwacher Vergrösserung sieht man dann gewöhnlich äusserst zahlreiche, sehr kleine, mehr oder weniger rundliche, dichtstehende dunkle Flecken, von denen jeder eine Kolonie repräsentiert, die aus einem einzelnen Keime hervorgegangen ist.

An den Verdünnungsplatten sieht man zu dieser Zeit gewöhnlich makroskopisch noch nichts; aber in den nächsten Tagen, wenn das Wachstum mehr vorgeschritten ist, kommen hier die iso-

lierten Kolonien schon makroskopisch zur Geltung. Man sieht dann oft ohne Weiteres schon mit blossem Auge, dass man es nicht mit einer einzigen Bakterienart zu tun hat, sondern dass auf der Platte verschiedenartige Keime zur Entwicklung gelangt sind. Denn ein *ceteris paribus* verschiedenartiges Aussehen der Kolonie berechtigt natürlich ohne Weiteres zu dem Schlusse, dass es sich um verschiedene Arten handelt. Wir sehen hier z. B. eine Kolonie, die als weisses Häufchen erscheint, welches auf der Gelatineoberfläche aufsitzt; eine andere Kolonie charakterisiert sich als ein mehr flächenhaft ausgebreitetes irisierendes Häutchen, welches die Oberfläche der Gelatine überzogen hat. Dann fällt uns eine andere Kolonie durch ihre lebhafte (z. B. gelbe oder rosa) Färbung auf. Alle diese Kolonien haben die umgebende Gelatine intakt gelassen. Andere haben die Gelatine an der Stelle ihres Wachstums verflüssigt; bei der einen Kolonie ist diese Verflüssigung stärker, bei der anderen weniger stark ausgesprochen. So finden wir schon makroskopisch hier und da Unterschiede der verschiedenartigen Organismen, welche zur Entwicklung auf der Platte gelangt sind.

Wir werden uns aber nicht begnügen, die Untersuchung makroskopisch vorzunehmen; wir legen vielmehr unsere Platte auf den Objektisch des Mikroskopes und mustern sie mit schwachem System. Nach den oben (p. 102 ff.) gegebenen Auseinandersetzungen über die mikroskopische Beleuchtung werden wir hierbei den Abbeschen Apparat durch enge Blende abblenden müssen. Was ferner die Frage angeht, welcher Spiegel hier zu gebrauchen ist, so ist es in unserem Falle, wo es sich um eine schwache Vergrösserung handelt (cf. p. 103), speciell bei Verwendung von Lampenlicht, angängig, den Hohlspiegel zu gebrauchen, während sonst bekanntlich bei Benutzung des Abbeschen Kondensors im Allgemeinen stets der Planspiegel anzuwenden ist. Besitzt man ein Mikroskop mit „herausklappbarem“ Kondensor (p. 104), so arbeitet man in unserem Falle ganz ohne Abbeschen Apparat.

Bei der mikroskopischen Betrachtung der Platte kommen nun morphologische Eigenschaften der Kolonien zu unserer Kenntnis, von denen wir vorher nichts gesehen haben. Zunächst ist ein allgemeiner Unterschied zwischen solchen Kolonien zu machen, welche innerhalb der Gelatine liegen, und solchen, die sich an der Oberfläche befinden oder bei ihrem Wachstum die Oberfläche erreicht haben. Während die ersteren sich meist als mehr oder weniger rundliche Gebilde darstellen, zeigen die letzteren eine viel grössere Mannichfaltigkeit in ihrer Gestalt. Es kommen in dieser Beziehung

unter den Kolonien, welche einer und derselben Bakterienart angehören, mitunter ganz ausserordentliche Unterschiede in dem Aussehen heraus. So erscheinen z. B. die tiefliegenden Kolonien des *Bact. coli* unter allen Umständen als kleine, über Stecknadelkopfgrosse kaum hinausgehende, rundliche Gebilde, während die oberflächlichen Kolonien derselben Art häutige Überzüge auf der Gelatine darstellen, die häufig eine nach Centimetern zu bemessende Ausdehnung erreichen.

Sieht man von diesen Unterschieden, die durch Oberflächen- resp. Tieflage der Kolonien bedingt sind, ab, vergleicht man die, verschiedenen Arten angehörenden, auf der Platte unter identischen Bedingungen gewachsenen Kolonien, so konstatiert man zunächst, dass die verschiedenen Kolonien verschiedene räumliche Ausdehnung besitzen. Ferner bemerken wir z. B. charakteristische Unterschiede der Kolonien in der Gestaltung des Randes. Die einen haben einen ganz glatten, die anderen einen mehr buckeligen, unregelmässig gekerbten Rand. Andere zeigen eine deutlich lockenförmige Gestaltung des Randes, gebildet von in zierlichen Windungen neben einander herlaufenden Zügen von Bacillenfäden; andere senden weite, fadenförmige Ausläufer aus; bei anderen erscheint der Rand der kreisrunden Kolonie wie mit feinsten Stacheln besetzt. Und wie in der Gestaltung des Randes, so zeigen die Kolonien auch in ihrem Inhalte erhebliche Differenzen unter einander. Die einen zeigen ein grobkörniges, andere ein feinkörniges, fast homogenes Gefüge. Auch Gasblasenbildung kann man gelegentlich in unmittelbarer Nähe einer Kolonie erblicken. (Es handelt sich hier um gärerregende Arten, und die genannte Erscheinung wird namentlich in zuckerhaltiger Gelatine [cf. oben p. 160] beobachtet.) So gibt es die mannichfachsten Unterschiede in der Gestaltung und dem Aussehen, und jeder Unterschied deutet sofort auf eine Verschiedenartigkeit der Keime, aus denen die Kolonien entstanden sind. Das Letztere gilt, wie bereits oben (p. 224) angedeutet, selbstverständlich nur für den Fall, dass die Bedingungen, unter denen die mit einander in Vergleich gezogenen Kolonien sich entwickelt haben, genau die gleichen waren. — Unter differenten äusseren Bedingungen lassen Keime derselben Art gewöhnlich different erscheinende Kolonien entstehen. Namentlich kommen hier Temperaturverhältnisse in Frage. Je höher die Temperatur ist, bei der die Kulturplatte steht, desto geringer ist die Konsistenz der Gelatine, desto leichter kommen — namentlich bei beweglichen Bakterienarten und bei solchen Arten, die die Gelatine verflüssigen — Variationen in der Gestaltung der Kolonien, namentlich was den Rand betrifft (Anhängsel, Ausläufer etc.), zu Stande.

Auf eine von mir¹ beobachtete, allerdings nicht allzu häufige, Erscheinung möchte ich an dieser Stelle, quasi in Parenthese, aufmerksam machen: Man sieht nämlich gelegentlich bei der Betrachtung einer Kulturplatte mit schwacher Vergrößerung — und zwar betrifft diese Erscheinung nur solche Platten, die nicht allzu dicht besät sind —, dass die einzelnen, relativ grossen Kolonien von je einem ganzen Heer kleiner Kolonien umgeben sind. Man konstatiert bei der Durchmusterung solcher Platten ganz deutlich, dass jeder Haufen kleiner Kolonien zu einer ganz bestimmten grossen Kolonie gehört; eine Verbindung der grossen Kolonie mit den dazu gehörigen kleinen oder ein direkter Zusammenhang der kleinen Kolonien unter einander ist im Übrigen nicht zu erblicken. Diese Erscheinung, welche nur bei beweglichen Bakterienarten vorkommt, hat man sich folgendermassen zu erklären: Auf der Platte haben sich zunächst von einander isolierte Kolonien bis zu einer bestimmten Grössenausdehnung entwickelt. Dann ist die Platte vorübergehend (z. B. dadurch, dass sie an einen Ort gestellt worden war, auf welchen vorübergehend Sonnenschein trifft) zu warm geworden; die Gelatine ist dadurch zeitweilig weicher oder selbst halbflüssig geworden. Während dieser Zeit haben eine Anzahl der die einzelne Kolonie zusammensetzenden beweglichen Bakterienzellen Gelegenheit gefunden, von der Kolonie weg in die Umgebung auszuschwärmen. Dann hat sich die Platte wieder auf die normale niedere Temperatur abgekühlt, die Gelatine ist wieder fest geworden, und dadurch sind die ausgeschwärmten Zellen an Ort und Stelle, in der Umgebung der Kolonie, festgehalten worden. Aus jeder derartigen Zelle ist dann eine sekundäre Kolonie entstanden; und diese sekundären Kolonien umgeben dann in ihrer Gesamtheit die ursprüngliche, primäre Kolonie.

Wenden wir uns jetzt der Betrachtung der Kulturplatte im Allgemeinen wieder zu, so ist bezüglich des Aussehens der Kolonien noch Folgendes hervorzuheben: Stellt man bei der Besichtigung der Platte mit schwachem Mikroskopsystem eine bestimmte Kolonie ein, so macht man ganz regelmässig die Beobachtung, dass die Kolonie ein verschiedenes Aussehen darbietet, je nachdem die Einstellung eine „hohe“ oder eine „tiefe“ ist. Da nämlich die Bakterienkolonie ein relativ dickes Gebilde ist, so ist es nicht möglich, sie gleichzeitig in allen einzelnen Teilen scharf einzustellen. Eine innerhalb der Gelatine liegende Kolonie wird in ihrer äusseren Begrenzung naturgemäss bei einer mittleren Einstellung am schärfsten erscheinen. Verändert man

¹ C. Günther. 4. Aufl. dieses Buches. 1895. p. 146.

nun die Einstellung, geht man aus der mittleren Stellung mit dem Tubus mehr nach oben oder mehr nach unten, so beobachtet man nicht nur eine Abnahme der Schärfe der äusseren Begrenzung der Kolonie, sondern man sieht, dass auch die Helligkeitsverhältnisse der inneren Teile der Kolonie sich verändern. Kolonien, welche innerhalb der Gelatine liegen, zeigen bei hoher Einstellung ein hellglänzendes Inneres; bei tiefer Einstellung erscheint das Innere dunkel. Es hat das einfach darin seinen Grund, dass die die Kolonie zusammensetzende Bakterienmasse ein höheres Lichtbrechungsvermögen besitzt als die umgebende Gelatine, und dass deshalb die rundliche Kolonie wie eine kleine Konvexlinse wirkt. Es gibt aber auch Kolonien, die wie Konkavlinsen wirken, und die dementsprechend bei tiefer Einstellung glänzen und bei hoher dunkel erscheinen; das sind ausnahmslos verflüssigende Kolonien, die an der Oberfläche der Gelatine sitzen. Wo nämlich an der Oberfläche der Gelatineplatte eine verflüssigende Kolonie sich entwickelt, da kommt es stets zu einem sichtbaren Defekt des Nährbodens, zur Bildung einer Einsenkung, einer Delle, und zwar einfach aus dem Grunde, weil die verflüssigte Gelatine mehr Wasser durch Verdunstung abgibt als die benachbarte, fest gebliebene Gelatine. Mit der Ausbildung einer solchen oberflächlichen Einsenkung ist aber ohne Weiteres die Konkavlinse fertig gestellt.

Betrachten wir die in unseren Tafeln dargestellten Plattenkulturen, so zeigt zunächst Fig. 26 auf Taf. V eine Stelle aus einer Plattenkultur, welche mit Heustaub angelegt wurde, nach zweitägigem Wachstum, bei 25facher Vergrösserung. Wir sehen da links oben mehrere kleinere Kolonien, die als dunkle Flecken erscheinen; mehr nach rechts hinüber liegen mehrere grössere Kolonien von ähnlichem Aussehen, die sich z. T. decken; alle diese Kolonien gehören wahrscheinlich Bakterien an. Dazwischen aber sehen wir zwei Schimmelpilzkolonien ihre zarten Mycelien aussenden. Wir sehen diesen Kolonien es ohne Weiteres an, dass sie nicht Bakterien, sondern Fadenpilzen angehören; denn wir können hier bei 25facher Vergrösserung (das Photogramm wird man zweckmässig mit der Loupe betrachten) bereits die beiden Kontouren der überall gleich starken Mycelfäden deutlich unterscheiden. Diese Gebilde sind viel dicker, als ein einzelner Bacillenfaden es sein würde; und, zögen mehrere oder viele Bacillenfäden neben einander her, die in ihrer Gesamtdicke einem solchen Pilzmycelfaden entsprechen würden, so würden wir an einzelnen Stellen dünnere, an anderen Stellen dickere Gebilde (je nach der Menge der zusammenliegenden Bacillenfäden verschieden) sehen müssen. Die

doppeltkontourierten, überall gleich starken Fäden, welche wir bereits bei so schwachen Vergrößerungen deutlich sehen, lassen stets mit Bestimmtheit auf Fadenpilze schliessen.

Plattenkulturen bei schwacher Vergrößerung zeigen ferner Fig. 33, Taf. VI (Milzbrandbacillus), Fig. 52, Taf. IX (Typhusbacillus), Fig. 58, Taf. X (Diphtheriebacillus), Fig. 63 und 64, Taf. XI (Cholera vibrio) sowie Fig. 78, Taf. XIII (Streptococcus pyogenes). Die erstgenannte ist bei 43 facher, die anderen sind bei 100 facher Vergrößerung dargestellt. Man sieht das fundamental verschiedenartige Wachstum dieser Organismen in der Plattenkolonie.

Will man eine Kolonie bei stärkerer Vergrößerung (mit starkem Trockensystem oder mit der Immersion) direkt untersuchen, so muss man auf die Platte ein Deckglas auflegen und die Platte nun wie ein gewöhnliches mikroskopisches Präparat behandeln. Auf die spätere weitere Benutzung der Kolonie zur Entnahme von Material behufs der Weiterzüchtung etc. muss man dann allerdings verzichten. Auf Taf. XV, Fig. 86, ist ein auf diese Weise mit starkem Trockensystem gewonnenes Bild dargestellt.

Ist das Wachstum der Plattenkultur noch nicht zu weit vorgeschritten, so gelingt es meist, sich recht schöne Situsbilder der oberflächlichen Kolonien dauernd zu fixieren in Form der sogenannten Klatschpräparate (Kontaktpräparate).¹ Verflüssigende Arten eignen sich hierzu allerdings nur so lange, als die Verflüssigung noch nicht augenfällig geworden ist, so lange die Gelatine in dem Bereiche der Kolonie noch nicht eigentlich verflüssigt ist, höchstens etwas weicher zu werden beginnt. Überhaupt eignen sich junge Kolonien besser als alte für diese Präparation. Um sich ein solches Klatschpräparat herzustellen, legt man ein rein geputztes Deckglas mit der Pincette auf die Platte auf, lässt es einen Augenblick los und nimmt es dann mit Hilfe der Pincette von der Gelatineoberfläche wieder herunter. Man hat dann einen Abklatsch der oberflächlichen Kolonien auf dem Deckglase. Nachdem man ein solches Präparat recht sorgfältig hat lufttrocknen werden lassen — am besten überlässt man es zunächst eine ganze Reihe von Stunden dem Austrocknen —, fixiert man es in gewohnter Weise in der Flamme, färbt es wie ein gewöhnliches Trockenpräparat und schliesst es in Balsam ein. Man bekommt so nicht allein dauernde Bilder von der Lagerung der Organismen zu einander innerhalb der Kolonie, man erhält so überhaupt die klarsten, distinktesten Bilder der ein-

¹ cf. R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 54.

zelenen Bakterienzellen. Die diesem Buche beigegebenen Photographie sind zum Teil nach solchen „Klatschpräparaten“ hergestellt. Speziell will ich auf Fig. 35 (Taf. VI) aufmerksam machen. Hier haben wir ein Klatschpräparat von Milzbrandbacillenfäden bei 1000 facher Vergrößerung. Das Präparat stellt den Abklatsch einer Plattenkultur dar, welche in Fig. 34 bei 40 facher Vergrößerung abgebildet ist. (Diese Plattenkultur ist nach Strichimpfung des Bacillenmaterials auf sterile, auf die Platte ausgegossene und dann erstarrte Gelatine [cf. unten p. 244] entstanden.) Die feinen Locken der Kultur Fig. 34 lösen sich in Fig. 35 in die deutlich gegliederten Bacillenfäden auf. — In der Natur der Sache liegt es übrigens, dass das bei der Herstellung eines Klatschpräparates auf den Nährboden bzw. auf die Kolonie sich auflegende Deckglas häufig eine gewisse Deformation in der Gestalt der Kolonie hervorbringen muss. Organismen z. B., die in einem kreisrund gestalteten Kolonieverbande an der Oberfläche des Nährbodens liegen, werden häufig z. T. zur Seite gedrückt, so dass man dann anstatt der kreisförmig gestalteten eine in die Länge gezogene Zusammenlagerung von Bakterienzellen in dem Klatschpräparate erhält. — Klatschpräparate von einer Anzahl der wichtigsten Bakterienarten findet man bei Axelrad¹ mikrophotographisch, und zwar bei 250- und 1000 facher Vergrößerung, abgebildet.

Erwähnen will ich hier, dass Serkowski² den Versuch gemacht hat, die Bakterien nach der Struktur ihrer Kolonien zu klassifizieren. Er teilt die Kolonien in zwei Gruppen ein: symmetrische und unsymmetrische; er ist geneigt, in der Kolonie einen „zusammengesetzten Organismus“ zu sehen.

Kehren wir nun zu unserer Plattenkultur, in welcher sich aus den in der Gelatine verteilten Keimen einzelne, isoliert liegende Kolonien entwickelt haben, zurück. Würden wir dieselbe sich selbst überlassen, so würden mit weiterschreitendem Wachstum die Kolonien allmählich mit ihren Grenzen an und in einander geraten, und dann wäre es mit der Isolierung der Kolonien vorbei. So sehen wir denn auch auf den Originalplatten, wo die Kolonien gewöhnlich äusserst dicht gedrängt liegen, derartige Zustände in der Regel eintreten. Eine solche Platte bietet nach wenigen Tagen bereits ein undefinierbares Chaos von Bakterienkolonien dar. Sind dann verflüssigende Arten unter den eingesäeten Bakterien, so fließt die Gelatine gewöhnlich

¹ Axelrad. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. Taf. VIII—X. Zugehörige Beschreibungen dort p. 490 ff.

² Serkowski. Arch. russes de path. etc. 1898.

nach mehreren Tagen vom Glase herunter: „Die Platte ist verflüssigt“ und damit definitiv unbrauchbar. Die Verdünnungen aber lassen wir so weit nicht kommen. Nachdem wir die Kolonien zunächst bei schwacher Vergrößerung untersucht, uns dann von der oder jener Kolonie ein Präparat im hängenden Tropfen resp. ein gefärbtes Trockenpräparat angefertigt haben, um uns durch Betrachtung bei starken Vergrößerungen weitere Aufschlüsse über die Kolonien zu holen, benutzen wir diejenigen Kolonien, die uns aus irgend welchem Grunde interessieren, so lange sie noch isoliert in der Gelatine liegen, dazu, von ihnen Material zu entnehmen, um dieses in geeigneter Weise weiter zu züchten. Da die Kolonie auf der Platte eine Reinkultur war, so müssen jetzt auch die davon weiter gezüchteten Kulturen Reinkulturen repräsentieren.

Die Weiterzüchtungen werden gewöhnlich im Reagensglase vorgenommen („Reagensglaskulturen“). Hat man das Material einmal in reinem Zustande auf den im Reagensglase befindlichen Nährboden gebracht, so sorgt dann der Watteverschluss des Glases dafür, dass die Kultur rein bleibt. Die Reagensglaskulturen eignen sich also vor Allem dazu, eine Sammlung lebender Bakterienreinkulturen dauernd im Stand zu erhalten. Zu dem letzteren Zwecke ist es selbstverständlich notwendig, dass die einzelnen Kulturen zu rechter Zeit, d. h. ehe sie (durch eintretenden Nahrungsmangel, durch Austrocknen etc.) abgestorben sind, auf neuen Nährboden übertragen, „umgezüchtet“ werden. Im Allgemeinen empfiehlt es sich, die Kulturen in Zwischenräumen von etwa 4 bis 6 Wochen auf neuen Nährboden zu übertragen. Es gelingt allerdings in manchen Fällen auch aus älteren, nahezu vertrockneten Kulturen neue Vegetationen zu erzielen, und zwar dadurch, dass man die Kultur mit steriler Bouillon in Berührung bringt (sie damit übergiesst) und dann bei geeigneter Temperatur stehen lässt. Auf diese Weise werden selbst ganz vereinzelt, in der Kultur noch am Leben gebliebene Zellen zu neuer Vermehrung angeregt.

Es sei an dieser Stelle, quasi in Parenthese, bemerkt, dass es sich bei dem Öffnen einer Reagensglaskultur (behufs der Entnahme von Material) stets empfiehlt, nach der Entfernung des Wattepfropfs den Rand der Öffnung des Gläschens „abzuglühen“ (in derselben Weise, wie es bei dem Anlegen von Plattenkulturen [cf. oben p. 218] geschieht). Man vermeidet dadurch fast mit absoluter Sicherheit das Hineingelangen von verunreinigenden Stäubchen, die an der Öffnung des Glases hafteten, in die Kultur. Ebenso würde ich ganz allgemein empfehlen, auch jedes Reagensglas, in welches hinein eine Übertragung geschehen soll, nach Entfernung des Wattepfropfs an der Öffnung durch Erhitzung

in der Flamme zu sterilisieren. Ich beobachte diese Vorsichtsmassregeln seit Jahren und habe seit dieser Zeit fast nie die Verunreinigung einer Reagensglaskultur gesehen.

Die gebräuchlichste Form der Reagensglaskultur ist die Gelatine-Stichkultur. Um eine solche Kultur mit dem Material einer bestimmten Plattenkolonie anzulegen, verfährt man auf folgende Weise: Es wird zunächst die Kolonie unter dem Mikroskope bei schwacher Vergrösserung, wie oben (p. 224) auseinandergesetzt, eingestellt. Man überzeugt sich, dass die Kolonie auch tatsächlich isoliert liegt, dass sie ein homogenes, konzentrisch gewachsenes Ganzes repräsentiert, dass nicht etwa eine Nachbarkolonie ihre Grenzen ganz in die Nähe vorgeschoben oder gar Teile der Kolonie verdeckt hat. Von einer Kolonie, die die letzteren Charaktere zeigt, dürften wir nichts zur Weiterzüchtung entnehmen, da hier keine Bürgschaft für die Übertragung tatsächlich reinen Materials vorhanden wäre. Haben wir aber eine Kolonie gefunden, die genügend isoliert innerhalb der klar durchsichtigen, d. h. sterilen, Gelatine liegt, so suchen wir nun (nachdem wir den Tubus etwas in die Höhe geschraubt haben, ohne an der Lage der Platte auf dem Objektische das Geringste zu ändern) mit blossen Augen festzustellen, welches die eingestellt gewesene Kolonie ist. Es gelingt dies stets ohne Schwierigkeiten, wenn man central über der oberen Linse des Abbeschen Beleuchtungsapparates bzw. über der Öffnung des Objektisches die dort vorhandenen Kolonien mit dem Auge aufsucht, ihre gegenseitige Lagerung, ihre Grössenverhältnisse etc. berücksichtigt. Man geht dann mit einem ausgeglühten und wieder erkalteten Platindraht (mit gerade endender Spitze), dessen Glasstab bzw. Halter (cf. p. 96) man mit den ersten drei Fingern der rechten Hand gefasst hat, auf die Kolonie zu und entnimmt von ihr, aber nur von ihr, eine Spur mit der Spitze des Platindrahtes. Dieses Entnehmen des Materials von der Platte bezeichnet man als „Fischen“. Dann ergreift man mit der linken Hand ein Reagensglas mit erstarrter Nährgelatine, entfernt unter drehender Bewegung seinen Wattepfropf — indem man das Ende des letzteren zwischen viertem und fünftem Finger der rechten Hand einerseits und Kleinfingerballen dieser Hand andererseits fixiert —, glüht den Rand der Reagensglasöffnung sofort unter Drehen des Glases in der Flamme ab und sticht nun, während man das Gläschen mit der Öffnung schräg nach unten gekehrt hält, den inficierten Platindraht unter vorsichtiger Vermeidung der Berührung der Glaswänden central in die Gelatine hinein, bis nahe an den Boden des Glases. Man geht dann auf demselben Wege wieder aus der Gelatine heraus, bringt den Wattepfropf

wieder auf das Reagensglas, stellt das letztere bei Seite, glüht den Draht aus, stellt ihn ebenfalls bei Seite und bezeichnet nun das Reagensglas durch ein Etikett, welches — etwa 4 cm von der Öffnung des Glases entfernt — angeklebt wird, und welches die näheren Daten über das „eingestochene“ Material und das Datum angibt. Nun überzeugt man sich durch Herunterschrauben des Tubus und nochmalige mikroskopische Einstellung der vorher eingestellt gewesenen Plattenstelle davon, dass auch wirklich Material von der in der optischen Achse liegenden Kolonie entnommen wurde. Dieselbe muss einen deutlich sichtbaren Defekt zeigen. Die Nachbarkolonien müssen unverletzt sein.

Was das geschilderte Abimpfen von der Platte betrifft, so hat, wenn die Kolonien ziemlich dicht zusammenliegen, die sichere isolierte Entnahme des Materials von der central eingestellten Kolonie naturgemäss ihre grossen Schwierigkeiten. Für solche Fälle hat Unna¹ ein besonderes Instrument, die „Bakterienharpune“, angegeben (von C. Zeiss in Jena zu beziehen): Nachdem man die Kolonie mit schwachem System central eingestellt hat, hebt man den Tubus, schraubt das Objektiv ab und an seiner Stelle die Bakterienharpune (welche das Objektivgewinde trägt) an. Senkt man nun den Tubus wieder, so trifft eine an dem genannten Instrumente genau in der optischen Achse angebrachte Nähnadel mit ihrer (vorher ausgeglühten) Spitze genau die vorher central eingestellte Kolonie. Freymuth und Lickfett² haben die Bakterienharpune (speciell zum Gebrauch bei Agarplatten; cf. p. 241) in der Weise modificiert, dass sie statt der Nähnadel eine an ihrem unteren Ende quer abgeschliffene Pravaz-Kanüle anwenden, welche locheisenartig wirkt und die Kolonie direkt aussticht.

Um feinste Kolonien von der Platte abzuimpfen, bedient sich Winogradsky³ des Zeisschen Präpariermikroskopes, mit dem man zunächst die Kolonie einstellt; der abimpfende Stich wird mit der Spitze eines soeben in der Flamme zu einer haarfeinen Kapillare ausgezogenen (und also sterilen) Glasröhrchens ausgeführt; die Spitze kann dann event. in dem Kulturgefässe, in welches hinein die Übertragung des Materials geschieht, abgebrochen und dort belassen werden.

Ist die Gelatine in dem Röhrchen, in welches hinein bei der Gelatine-Stichkultur der Einstich geschieht, nicht mehr ganz frisch,

¹ Unna. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 278.

² Freymuth und Lickfett. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 457.

³ Winogradsky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 2. 1896. p. 427.

sondern bereits einige Wochen alt, so ist die Oberfläche des Nährbodens gewöhnlich etwas eingetrocknet (unter Ausbildung einer konkaven Einziehung), und das hat dann zur Folge, dass bei dem Einstechen des Platindrahtes die Gelatine in der Weise aus einander klappt, dass sich eine (grössere oder kleinere) keilförmige Lücke bildet. Dieses Vorkommnis ist ausserordentlich störend; die charakteristischen Eigentümlichkeiten, welche viele Bakterienarten in ihrer Stichkultur darbieten, kommen an derartig beschaffenen Kulturen so gut wie gar nicht zur Ausbildung. Man kann sich, wenn man für die Anlage einer Stichkultur frisch hergestellte Gelatine gerade nicht zur Verfügung hat, einigermassen dadurch helfen, dass man, bevor man den Einstich macht, das Gläschen unter schnellem Drehen um seine Längsachse wenige Sekunden so in die Flamme bringt, dass die obersten Partien der Gelatine etwas erwärmt werden. Hierbei löst sich die Gelatine an den eingetrockneten Partien vom Glase los, und ein Klaffen bei dem folgenden Einstich tritt nun nicht mehr ein.

Die Verschiedenheiten der Form, welche wir bei den Plattenkolonien gefunden haben, zeigen sich nun auch in entsprechender Weise bei der Form der Stichkulturen wieder. Auch hier haben wir wieder die Unterschiede zwischen solchen Arten, die die Gelatine solide lassen, und solchen, die sie verflüssigen. Unter den ersteren finden wir solche, die im ganzen Bereiche des „Impfstiches“ gleich kräftig wachsen, andere, die besonders in den oberen Teilen desselben gedeihen. Die eine Art bildet halbkugelige Häufchen, nimmt nur einen kleinen Teil der Gelatineoberfläche in Anspruch; die andere hat die Tendenz, sich oberflächlich gleich in grösserer Masse auszubreiten, ein dünnes Häutchen zu bilden. Unter den verflüssigenden Arten verflüssigen die einen sehr langsam und allmählich die Gelatine, andere schneller, noch andere ausserordentlich rasch. (Was die Frage der Verflüssigung angeht, so kann man übrigens auch bei solchen Bakterienarten, die man gewöhnlich nicht auf Gelatinenährboden züchtet — weil sie nämlich nicht die Fähigkeit haben bei Zimmertemperatur zu wachsen [die Gelatine wird ja fast ausschliesslich zu Kulturen bei niedrigerer Temperatur verwendet; cf. oben p. 194] —, die Nährgelatine dazu benutzen, festzustellen, ob leimlösende Fermente [cf. p. 76] gebildet werden oder nicht. Man impft die in Frage kommende Bakterienart in Gelatine ein, stellt die Kultur bei der für sie notwendigen höheren Temperatur, z. B. bei 37° C., auf und bringt, nachdem die Entwicklung stattgefunden hat, das Röhrchen mit der [durch die höhere Temperatur flüssig gewordenen] Gelatinekultur in Eiswasser hinein. Ist ein leimlösendes Ferment gebildet, so bleibt die Gelatine im Ganzen oder partiell

flüssig; im anderen Falle wird sie fest. Das Verfahren ist im Princip von Bitter¹ angegeben. — Über den Nachweis peptonisierenden Fermentes vergl. im Übrigen oben p. 77.)

Farbstoffproducierende Arten zeigen bei der Stickskultur manchmal im ganzen Verlaufe des Impfstiches ebenso wie an der Oberfläche der Gelatine Farbstoffproduktion; andere Arten bilden nur an der Oberfläche der Gelatine Farbstoff, wachsen im ganzen Impfstiche farblos; noch andere endlich wachsen an der Oberfläche farblos, während sie im Impfstiche Farbstoff producieren. In den Stickskulturen findet man also das verschiedenartigste Verhalten, ebenso wie es auf der Platte der Fall war.

Zu nennen ist hier ferner die Eigentümlichkeit vieler Arten, Gas zu producieren. Auf der Platte kommt diese Eigenschaft nur selten (vergl. oben p. 225) zum Ausdruck; an der Stickskultur aber können wir sie meist sehr deutlich konstatieren: die Gelatine bekommt mehr oder weniger ausgedehnte Risse, welche von dem Impfstiche ausgehen. (Allerdings ist es zur Beobachtung der Gasbildung mit Hülfe der Stickskultur notwendig, dass der Nährboden frisch hergestellt oder kurz vor der Impfung aufgekocht und wieder erstarrt angewandt wird. Ist die Oberfläche bereits etwas eingetrocknet, so entweicht das gebildete Gas gern zwischen Glas und Nährbodensubstanz.) Wenn die Risse klein sind, so haben sie meist linsenförmige Gestalt. Die Gasbildung ist stets ein Zeichen dafür, dass in der Nährgelatine gärungsfähiges Material (gewöhnlich Zucker) vorhanden ist², und dass die eingimpfte Bakterienart die Eigenschaft hat, dieses Material zu vergären. Oben (p. 196) haben wir bereits darauf aufmerksam gemacht, wie so sehr häufig unsere Nährböden Traubenzucker enthalten, auch wenn derselbe bei der Bereitung den Nährböden nicht besonders zugesetzt wurde; es handelt sich hier um Muskelzucker, welcher in dem zur Herstellung des Nährbodens benutzten Fleischwasser enthalten war. (Das Gas, welches bei der Zuckervergärung durch Bakterien entsteht, und welches besser als in Stickskulturen in den bereits oben [p. 204] erwähnten „Gärungskölbchen“-Kulturen beobachtet wird, ist gewöhnlich ein Gemisch von Wasserstoff und Kohlensäure; es hat, wie Th. Smith³ festgestellt hat, quantitativ nicht immer eine und dieselbe Zusammensetzung; Smith hat verschiedene Typen der Gasbildung

¹ Bitter. Arch. f. Hyg. Bd. 5. 1886. p. 247.

² cf. Th. Smith, The fermentation tube. The wilder Quarter-Century Book. 1893. p. 197. — cf. auch das Autorreferat über diese Abhandlung im Centr. f. Bakt. Bd. 14. p. 864.

³ Th. Smith. Ebenda.

gefunden.¹ Dass die Gärungskölbehenkulturen auch zum Nachweis der denitrifizierenden Fähigkeit vorliegenden Bakterienmaterials verwandt werden können — Stickstoffentwicklung —, haben wir bereits oben [p. 84] erwähnt.)

Gelatine-Stichkulturen sind abgebildet auf Taf. VII, Fig. 38; Taf. XII, Fig. 72; man bemerkt hier ohne Weiteres die augenfälligen Unterschiede in der Gestaltung der Stichkultur bei verschiedenartigen Organismen.

Selbstverständlich kann man auch in Agar-Nährboden hinein Stichkulturen anlegen.

Eine andere Form der Reagensglaskulturen ist die Oberflächen-Strichkultur. Hier wird das Material nicht in den Nährboden eingestochen, sondern oberflächlich, gewöhnlich in einem einzigen, sehr dünnen Striche, auf den Nährboden aufgestrichen („Impfstrich“). Am besten bedient man sich dazu solcher Röhrchen, in denen der Nährboden (Gelatine, Agar, Blutserum) in schräger Lage zur Erstarrung gebracht worden ist (cf. oben p. 203). Ferner eignen sich hierzu die sterilisierten Kartoffelkeile, welche in Reagensgläsern eingeschlossen sind (cf. oben p. 210). Hat man nicht verflüssigende Arten vor sich, so kann man sie auf schräg erstarrter Gelatine oder auf Blutserum austreichen. Bei verflüssigenden Arten empfiehlt sich dies natürlich nicht; man nimmt hier zweckmässig den nicht zu verflüssigenden Agar-Nährboden oder die Kartoffel.

Selbstverständlich hat man bei jeder Übertragung für eine innige Verbindung des Impfmateri als mit dem Nährboden zu sorgen. Bei frischen (normal wasserhaltigen) Nährböden und frischem (feuchten) Bakterienmaterial ist diese innige Verbindung durch blosses Aufstreichen ohne Weiteres hergestellt. Hat man trockenes Material zu verimpfen, so empfiehlt es sich stets, der Oberfläche des Nährbodens zunächst kleine Verletzungen (durch Anstechen mit dem Platindraht) beizubringen und in diese hinein dann das Material sorgfältig einzubringen oder einzureiben.

Die auf durchsichtigen festen Nährböden angelegten Oberflächenkulturen zeigen bei im Übrigen ähnlich wachsenden Organismen mitunter insofern Differenzen zwischen den verschiedenen Arten, als die eine Kultur transparent ist, die andere nicht. Diese Differenzen sind für die Diagnose bestimmter Arten bisweilen von Wert.

Ebenso wie auf festen Nährboden kann man natürlich auch auf flüssige sterile Nährböden, die im Reagensglase unter Watte-

¹ Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 6.

verschluss enthalten sind, das reine Material der Plattenkolonie übertragen. Speziell empfiehlt sich für pathogene Organismen hierzu die oben (p. 203) genannte Nährbouillon. Man wählt die „Bouillonkultur“ besonders gern dann, wenn es sich um die Darstellung grösserer Mengen reinen Kulturmateriels handelt, die für irgend welche Zwecke gebraucht werden sollen. (An entwickelten Bouillonkulturen hat man verschiedene Dinge von allgemeiner Wichtigkeit zu beobachten. Zunächst kommt hier die Frage in Betracht, ob die Hauptmasse der Nährbouillon klar geblieben ist, oder ob sie sich getrübt hat. Ist sie klar geblieben, so finden wir die zur Entwicklung gelangte Bakterienmasse in Form eines pulverigen oder wolkigen oder flockigen Sediments am Boden des Röhrchens; es handelt sich in solchen Fällen stets um eine unbewegliche Bakterienart. Hat man dagegen eine eigenbewegliche Bakterienart in die Bouillon eingimpft, so findet sich, nachdem die Kultur zur Entwicklung gelangt ist, der Nährboden stets zunächst gleichmässig getrübt, und erst später tritt dann eine Sedimentierung der Bakterienzellen ein. Ausser der Frage nach der eventuellen Trübung der Bouillon und der Beschaffenheit des event. vorhandenen Sediments hat man bei Bouillonkulturen ferner die Frage zu berücksichtigen, ob sich an der Oberfläche des Nährbodens ein Häutchen entwickelt hat oder nicht; es gibt eine Reihe von Arten, welche ein solches Häutchen gewöhnlich zur Erscheinung kommen lassen, während anderen Arten diese Eigenschaft abgeht.)

Auch in Reagensgläser mit sterilisierter Milch (cf. oben p. 213), mit sterilisiertem Urin, mit bestimmten chemischen Nährlösungen (cf. p. 214 ff.) etc. kann man das Material aus der Plattenkolonie übertragen.

So wie man diese Weiterzüchtungen aber im Reagensglase vornehmen kann, so kann dies natürlich auch in beliebiger anderer Weise geschehen, z. B. auf den nach der ursprünglichen Kochschen oder nach der Esmarchschen Methode präparierten Kartoffeln (cf. p. 207, 209). Solche Kartoffeln inficiert man am besten mit Hülfe eines Skalpells, welches ausgeglüht wurde und wieder erkaltet ist, und mit dessen in das Bakterienmaterial getauchter Spitze man das Material in die Kartoffelfläche einreibt. Die nach Kochscher Weise präparierte Kartoffel wird hierbei mit „Sublimatfingern“ (cf. p. 209) festgehalten. Bei dem Inficieren der Kartoffel bleibt man mit dem inficierenden Skalpell gern 1 cm vom Rande der Kartoffel entfernt, da Verunreinigungen der Kultur, die von der Kartoffel selbst ausgehen, gewöhnlich am Rande der Kartoffel sich zuerst zeigen. Hierher gehören z. B. die die Kartoffelkulturen so oft verderbenden „Kartoffelbacillen“, welche aus Sporen entstehen, die der Kartoffel äusser-

lich anhafteten und bei der Sterilisierung derselben nicht getötet wurden.

Ferner kann die Übertragung von der Platte in einen hängenden Tropfen (von Bouillon oder Gelatine) hinein geschehen, der ebenso präpariert wird, wie oben (p. 99) angegeben, nur dass man ein steriles Deckglas (durch Erhitzen in der Flamme sterilisiert) und steriles Material für den Tropfen selbst wählt. (Soll die Kultivierung bei höherer als Zimmertemperatur vor sich gehen, so nimmt man zum Verschluss des Präparates kein Vaseline [cf. p. 99], sondern Wachs.) Die sich entwickelnde „Kultur im hängenden Tropfen“ gestattet, die Wachstumserscheinungen der Bakterien unter dem Mikroskop direkt zu verfolgen. (Was das behufs der Sterilisierung des Deckglases bei der Anlage der Kultur notwendige Erhitzen in der Flamme angeht, so soll dieses Erhitzen hierbei nicht so weit gehen, dass, wie dies z. B. bei der Herstellung zu färbender Trockenpräparate oft notwendig ist [cf. oben p. 109], das Deckglas völlig entfettet wird. Auf einem völlig entfetteten Deckglase nämlich lässt sich ein Bouillontropfen kaum herstellen: Der Tropfen zerläuft auf dem Glase, sobald er darauf gebracht worden ist, und breitet sich als gleichmässige Flüssigkeitsschicht aus. Es muss also noch eine spurweise Fettschicht zur Herstellung des Kulturtropfens vorhanden sein. Man kann nun nachweisen, dass sich durch Erhitzung in der Flamme leicht eine sterile, aber doch nicht vollkommen fettfreie Deckglasfläche herstellen lässt: Behufs der Sterilisierung sind niedrigere Temperaturgrade ausreichend als behufs der vollständigen Entfettung.)

Hat man bei der Kultur im hängenden Tropfen solches Material vor sich, welches bei Körpertemperatur besser wächst als bei Zimmertemperatur, so wird das Mikroskop am besten so disponiert, dass der Objektisch und das auf ihm liegende Kulturpräparat in einem auf Körpertemperatur erwärmten Raume stehen (cf. unten im Text: Besprechung des Brutschrankes).

Die ursprüngliche Kochsche Plattenkulturmethode ist nun mannichfach modifiziert worden. Zunächst ist hier ein Verfahren zu nennen, welches manche Vorteile vor dem ursprünglichen Kochschen Verfahren darbietet, und welches von Petri¹ stammt. Petri nimmt keine Glasplatten als Träger des Nährbodens, sondern an Stelle dieser runde Glasschälchen von 10—11 cm Durchmesser und 1—1,5 cm Höhe.²

¹ Petri. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. No. 9.

² Wie Andrejew (Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 596) mitteilt, hat Dr. L. Heydenreich diese Schalen bereits zwei Jahre vor Petri angegeben.

Jedes Glasschälchen wird durch ein etwas grösseres, als Deckel dienendes ähnliches Schälchen vor Staub etc. geschützt. Die Doppelschälchen werden in rein geputztem Zustande auf einander gestellt, im Trockenschrank sterilisiert (cf. p. 221) und können nach dem Erkalten benutzt werden. Ein besonderer „Giessapparat“ wie bei dem Kochschen Verfahren ist hier nicht nötig. Die Gelatine wird einfach eingegossen, die Schale zugedeckt, etikettiert (oder einfach direkt mit Feder und Tinte bezeichnet) und dann sich selbst überlassen. Diese Methode wird jetzt sehr viel, häufiger als die ursprüngliche Kochsche, angewandt. Es ist aber zu bemerken, dass die mikroskopische Untersuchung derartiger Schälchenkulturen etwas weniger bequem ist als die der Kochschen Platten. (Kolonien am Rande lassen sich gewöhnlich schlecht einstellen.) Übrigens kann man diese Schälchenkulturen mit schwachem System sowohl von oben her (nach Abhebung der Deckelschale) wie auch durch den Schälchenboden hindurch, also von der Unterseite her, mikroskopisch ansehen; in dem letzteren Falle braucht die Deckelschale selbstverständlich nicht entfernt zu werden. Ist die Oberfläche des Schälchenbodens an der unter dem Mikroskope liegenden Stelle so uneben, dass eine wesentliche Verzerrung des Bildes bei der Mikroskopierung durch diesen Boden hindurch zu Stande kommt, so kann man sich dadurch helfen, dass man auf das Glas an dieser Stelle einen Tropfen Cedernöl und auf diesen ein Deckglas bringt. Man verleiht auf diese Weise dem Schälchen eine ebene Oberfläche, und die Bilder der hier liegenden Kolonien erscheinen nun ohne jede Verzerrung.

Eine andere Modifikation der ursprünglichen Kochschen Plattenmethode hat v. Esmarch¹ angegeben. Die Gelatine wird hierbei weder auf Platten noch in Schälchen ausgegossen, sondern an der Innenwand des Reagensröhrchens, in dem sie sich befindet, direkt ausgebreitet. Man bewerkstelligt dies so, dass man nach der Inficierung der geschmolzenen Gelatine den Wattepfropf in das Röhrchen soweit hineinstösst, dass er vollständig im Glase verschwindet, dass man dann eine Gummikappe über die Öffnung des Röhrchens herüberzieht, die einen wasserdichten Abschluss bewirkt, und dass man nun das Röhrchen horizontal auf die Oberfläche sehr kalten (event. Eis-) Wassers legt und dann das Röhrchen mit den Fingern in (möglichst schnelle) Rotation versetzt. Bei diesem Drehen des Röhrchens geht man am besten so vor, dass man das Röhrchen nur an dem einen Ende, dort wo der Wattepfropf sich befindet, mit den Fingern

¹ E. v. Esmarch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886.

(der rechten Hand) berührt. Während der bei der Drehung eintretenden kurzen Pausen, in denen die Finger das Röhrchen nicht berühren, sorgt dann jedesmal die Gravitation dafür, dass das Röhrchen horizontal eingestellt wird. (Vor der Drehung tut man gut, zunächst alle Teile der Gefässwand mit der flüssigen Gelatine zu befeuchten; hierbei hat man darauf zu achten, dass nicht die ganze untere Fläche des Watterpfropfs, sondern nur die wandständigen Teile desselben mitbefeuchtet werden, weil anderenfalls — bei der folgenden Abkühlung des Röhrchens im Eiswasser — im oberen Teile des Röhrchens zahlreiche Luftblasen sich ansammeln.) Während der Drehung des Röhrchens in dem Eiswasser wird die Gelatine bald fest und überzieht das Glas an seiner Innenfläche mehr oder weniger gleichmässig. Nachher wird das Röhrchen aus dem Wasser herausgenommen, die Gummikappe entfernt, das Röhrchen etikettiert und zur Entwicklung der Kolonien hingestellt.

Diese „Rollröhrchen“, „Rollplatten“ sind am besten von allen Plattenkulturen gegen die Verunreinigung durch fremde Keime geschützt. Haben sich die isolierten Kolonien innerhalb der „ausgerollten“ Gelatine entwickelt, so kann man sie sowohl mikroskopisch untersuchen (durch die Glaswand hindurch), als auch, unter Benutzung eines an der Spitze rechtwinklig umgebogenen Platindrahtes, von ihnen Material zur Anlage weiterer Kulturen entnehmen (s. unten). Eine derartige Rollplatte (oder wenigstens einen Teil von ihr) zeigt Fig. 27 auf Taf. V. Dieselbe wurde mit Gartenerde angelegt. Man sieht hier im Centrum mehrerer Kolonien noch die schwarzen Erdbröckelchen, von denen das Wachstum ausgegangen ist.

Was die mikroskopische Betrachtung der Kolonien solcher Rollplatten durch die Glaswand hindurch betrifft, so bringe ich, um das mikroskopische Bild bei dieser Gelegenheit besser zu gestalten, als es die gekrümmte Aussenfläche des Reagensglases an und für sich zulässt, an der zu untersuchenden Stelle einen Tropfen Cedernöl auf die Glaswand und auf diesen ein Deckglas, dessen freie Oberfläche in senkrechte Richtung zur optischen Achse des Mikroskopes gebracht wird. Man bekommt so naturgemäss vortreffliche Bilder der Kolonien. Auf dem Mikroskoptische fixiert man die Rollplatten am zweckmässigsten mit Hülfe des von v. Sehlen¹ zu diesem Zwecke angegebenen Reagensglashalters. Um einzelne bestimmte Kolonien aus den Rollkulturen abzuimpfen, verfare ich in folgender Weise: Zunächst suche ich mir eine passende, d. h. gehörig isoliert

¹ v. Sehlen. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie. Bd. 7. 1890.

liegende Kolonie mit Hülfe des schwachen Systems auf. Ich schraube dann den Tubus in die Höhe und suche mit blossem Auge festzustellen, welches die mich interessierende Kolonie ist; ist das gelungen, so nehme ich das Röhrchen vom Objektisch weg und markiere mir die Kolonie in der Weise, dass ich mit Tinte und Feder einen Ring um die Stelle der Kolonie herum auf die Glaswand zeichne. Nun bringe ich die Kultur wieder auf den Objektisch, stelle den Tintenring ein und überzeuge mich, dass die mich interessierende Kolonie auch wirklich in seinem Bereiche liegt. Ist das geschehen, so wird die Abimpfung der Kolonie vorgenommen; dieselbe lässt sich leicht ausführen: man nimmt das Röhrchen wiederum vom Mikroskoptisch weg, entfernt seinen Wattepfropf und fährt mit dem an dem Ende rechtwinklig umgebogenen Platindraht in das Röhrchen hinein, die Spitze des Drahtes in die innerhalb des Tintenringes liegende Kolonie versenkend. Zum Schlusse überzeugt man sich durch nochmalige mikroskopische Untersuchung, dass man auch in der Tat die richtige Kolonie mit dem Drahte getroffen hat.

Die bis jetzt genannten Methoden der Plattenkultur haben alle das Gemeinsame, dass sie zur Anlage einer jeden einzelnen Kultur ein besonderes Gelatineröhrchen brauchen. Kommt es Einem im gegebenen Falle auch nur auf die die Verdünnungen enthaltenden Kulturplatten an, so ist man doch genötigt, zunächst ein „Original“-Röhrchen zu inficieren, um von diesem wieder Verdünnungsröhrchen anzulegen. Eine Methode, welche Soyka¹ angegeben hat, vereinfacht die Procedur und spart Material. Soyka empfiehlt Doppelschälchen zur Anlage der Plattenkulturen, welche den Petrischen im Allgemeinen ähnlich sind, sich aber dadurch von ihnen unterscheiden, dass in die untere 7 bis 8 oder mehr Vertiefungen (wie bei den hohlgeschliffenen Objektträgern) eingeschliffen sind. In jede der Vertiefungen kommt eine kleine abgemessene Quantität geschmolzener Gelatine. Die Gelatine in einer der Vertiefungen wird dann mit dem in das Ausgangsmaterial getauchten Platindraht inficiert, und die weiteren Verdünnungen werden dann durch Übertragung von Material immer aus einer Vertiefung in die nächstfolgende bewerkstelligt. (Nach jeder einzelnen Übertragung muss der Platindraht ausgeglüht werden.) Die Gelatine lässt man dann erstarren. Man hat so auf einer Platte alle Verdünnungen und hat sehr an Material gespart.

¹ Soyka. Deutsche med. Wochenschr. 1888. No. 43.

Diesem sehr zweckmässigen Soykaschen Verfahren schliesst sich ein Verfahren an, welches ich zur Reinkultivierung, zur Isolierung von Bakterien häufig benutze, und welches ebenfalls darauf gerichtet ist, Gelatine zu sparen resp. einen möglichst geringen Apparat für den einzelnen Versuch notwendig zu haben. Ich bringe mir zunächst auf eine sterile Glasfläche (einen stark erhitzten und wieder erkalteten Objektträger oder die Innenfläche des Deckels eines sterilisierten Petrischen Schälchens, welches nachher für die Plattenkultur zur Verwendung kommen soll) 4 bis 5 einzelne, isoliert liegende Tropfen steriler Bouillon oder sterilen Wassers, inficiere dann den ersten Tropfen mittels des Platindrahtes mit dem zu untersuchenden Materiale, glühe den Draht aus, tauche ihn nach dem Erkalten in den ersten Tropfen wieder ein und übertrage die kleine anhaftende Menge in den zweiten Tropfen. Von diesem aus inficiere ich (mit vorher ausgeglühtem Drahte) auf dieselbe Weise den dritten, von diesem den vierten, und ebenso auch eventuell einen fünften Tropfen je nach dem Bakterienreichtum des Ausgangsmateriales. Von dem letzten Tropfen übertrage ich dann eine Öse in ein Röhrchen geschmolzener Nährgelatine und giesse die letztere dann, wie oben (p. 221) beschrieben, in ein Petrisches Schälchen aus. Habe ich die Innenfläche des Deckels des Schälchens zur Anlage der Verdünnungen benutzt, so hat derselbe während dieser Zeit umgekehrt auf dem Schälchen gelegen und so das Schälchen vor dem etwaigen Hineingelangen von Luftkeimen behütet. Die während der Entwicklung der Kultur an dem Deckel hängenden Tropfen schaden der Kultur natürlich durchaus nichts.

Anstatt der Gelatine kann man auch Agar zu Plattenkulturen benutzen; und bei Organismen, welche erheblich besser und schneller bei Brüttemperatur wachsen als bei Zimmertemperatur, d. h. im Speziellen bei pathogenen Organismen, wird man mit Vorliebe zu dem Agar greifen. Nur ist hier ein besonders geschwindes Operieren durchaus geboten. Wie wir oben (p. 199) bereits erwähnten, schmilzt das Nähr-Agar erst bei Temperaturen, die der Siedetemperatur des Wassers nahe liegen. Geschmolzen muss aber jeder Nährboden werden, mit welchem wir eine Platte anlegen wollen. Nach dem Schmelzen wird das Agar abgekühlt bis etwas über 40° C. Man stellt das Röhrchen zu dem Zwecke am besten in ein entsprechend warmes Wasserbad ein. Bei dieser Temperatur ist das Agar gerade noch flüssig und doch schon kühl genug, dass man Bakterien ohne Gefahr für ihre weitere Entwicklungsfähigkeit einsäen kann. Nun muss man möglichst schnell das Material eintragen, verteilen und dann die Verdünnungen machen, um hinterher den Nährboden gleich auszugiessen, am besten

in Petrische Schälchen (cf. oben p. 237). Diese Schälchen werden in eine feuchte Kammer (p. 209) und mit dieser in den Brutschrank gestellt.

Giesst man das inficierte Agar auf gewöhnliche Kochsche Platten aus, so dürfen diese Platten nicht wie bei der Anlage von Gelatineplatten möglichst stark abgekühlt (cf. p. 221) sein, sondern die Spiegelplatte des Giessapparates muss für diesen Zweck sogar durch lauwarmes Wasser etwas angewärmt sein. Je schneller nämlich das Agar auf den Platten erstarrt, desto weniger gut haftet es am Glase. Auf die so angewärmten Platten trägt man vor dem Aufgiessen des Agar zweckmässig noch je mehrere Tropfen Siegelack auf, welche das Abgleiten der Agarschicht vom Glase nach der Erstarrung verhüten.

Häufig erlebt man es — namentlich bei Schälchenkulturen ist das der Fall —, dass nach 24 Stunden die gesamte Oberfläche der Agarschicht sich mit einer gleichmässigen Bakterienwucherung bedeckt zeigt. Es handelt sich hier um die Eigentümlichkeit des Agar, beim Erstarren Wasser auszupressen (cf. p. 203); die Oberfläche überzieht sich zunächst mit einer Schicht derartigen „Kondensationswassers“, und diese Wasserschicht wird dann sehr leicht zu einem Vermehrungsort von Bakterien. Selbstverständlich ist unter solchen Umständen die Platte zur Isolierung der eingesäeten Keime nicht mehr zu brauchen, der eigentliche Zweck des Versuches also verfehlt. Um dieser unangenehmen Eventualität zu entgehen, hat Zabolotny¹ vorgeschlagen, die Agarschalen nicht horizontal, sondern schräg geneigt aufzustellen: das Kondensationswasser sammelt sich bald in den abhängigen Teilen der Schale, und die Hauptmasse des Nährbodens wird von dem flüssigen Oberflächenbelage befreit. v. Freudenreich² sowie Miller³ stellen die Agarschalen aus denselben Gründen umgekehrt (den Deckel nach unten gerichtet) auf.

Will man das Agar zu Rollplatten (cf. oben p. 239) verwenden, die in den Brutschrank gestellt werden sollen, so darf man nicht das gewöhnliche 1 $\frac{1}{2}$ proc., sondern muss 2 proc. (cf. oben p. 199) Agar verwenden, weil nur bei dieser Konzentration die Agarschicht auch bei längerem Aufenthalt im Brutschrank an den Wandungen des Glases sicher haftet (C. Fraenkel⁴). v. Esmarch⁵ setzt zur Verhütung der Ablösung der Agarschicht dem 1 $\frac{1}{2}$ proc. Agar mehrere

¹ Zabolotny. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 1353.

² v. Freudenreich. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 643.

³ W. D. Miller. Ebenda p. 895.

⁴ C. Fraenkel. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 767.

⁵ E. v. Esmarch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 301.

Tropfen einer sterilisierten dicken Lösung von Gummi arabicum zu. Nuttall¹ bringt die Agarrollröhrchen nach der Herstellung zunächst für einige Stunden in schräger Lage in den Thermostaten; die der Mündung des Röhrchens nächstgelegenen Teile der Agarschicht trocknen dabei etwas fester am Glase an, und eine Ablösung der Kulturschicht tritt beim folgenden Vertikalstellen nicht ein.

Auch für Agarplatten hat sich mir meine, der Soykaschen nachgebildete Verdünnungsmethode (cf. p. 241) bewährt.

Was das Aussehen der auf Agarplatten zur Entwicklung kommenden Kolonien angeht, so ist dasselbe ganz im Allgemeinen ein sehr viel weniger mannichfaltiges als dasjenige, welches uns die Gelatineplattenkolonien darbieten. Der Grund hierfür ist einfach der, dass das Phänomen der Verflüssigung auf dem Agarnährboden — fast stets — wegfällt (cf. oben p. 203). Das Verflüssigungsphänomen ist es aber gerade, welches bei vielen Bakterienarten den Kolonien auf der Gelatineplatte ein so buntes, mannichfaltiges Aussehen verleiht, namentlich was die Gestaltung des Randes betrifft (vergl. p. 225). Im Innern des Agarnährbodens sich entwickelnde Kolonien zeigen, wenn sie über die allerersten Entwicklungsstadien hinaus sind, meist linsenförmige Gestalt. Diese Form ist ohne Zweifel so zu deuten, dass die sich in der Kolonie vermehrende Bakterienmasse auf den Nährboden einen allmählich wachsenden Druck ausübt, welcher dann dazu führt, dass der (ziemlich spröde) Nährboden in irgend einer bestimmten Richtung reisst. In den so geschaffenen spaltförmigen Riss wächst dann das Bakterienmaterial hinein, denselben bald zu einem linsenförmigen Raume ausweitend. Innerhalb der Gelatine zeigen sich linsenförmige Kolonien weniger leicht, offenbar aus dem Grunde, weil die Gelatine so viel weniger spröde, so viel elastischer ist als das Agar.

E. Saul² hat die Entwicklung bestimmter einzelner, isoliert liegender Bakterienkolonien innerhalb des Agarnährbodens dadurch längere Zeit (Wochen und Monate) zu verfolgen vermocht, dass er das Kondenswasser (p. 203) des (im Reagensglase befindlichen) Nährbodens durch zeitweiliges Zugiessen von indifferenter steriler Flüssigkeit regelmässig ergänzte und so den Nährboden dauernd vor dem Eintrocknen schützte. So sah er im Laufe der Zeit die einzelne Kolonie zu einem verhältnismässig grossen Gebilde von baumähnlicher Gestaltung heranwachsen, an welchem Saul spezifische, der jeweiligen Bakterienart

¹ Nuttall. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 608.

² E. Saul. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 47; 1901. No. 50; Hyg. Rundschau. 1900. No. 12; Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 239 ff.

eigenthümliche morphologische Charaktere zu sehen geneigt ist. Die genauere morphologische Untersuchung geschieht in der Weise, dass die Kolonie mit dem umgebenden Nährboden zunächst gehärtet, dann in passender Weise eingebettet und mit dem Mikrotom geschnitten wird; die Schnitte werden dann gefärbt etc.¹ Saul erblickt in der Kolonie einen Zellstaat (cf. p. 229) und spricht von einer „Cholerapflanze“ u. s. w.

Eine Methode, Blutserum für Plattenkulturen zu verwenden, hat Hueppe² angegeben. Das flüssige, steril aufgefangene oder (im flüssigen Zustande) sterilisierte (cf. p. 206) Blutserum wird auf c. 40° C. erwärmt und mit dem zu untersuchenden Bakterienmateriale beschickt, welches gleichmässig darin verteilt wird. Event. werden von dem so hergestellten Originalröhrchen Verdünnungen (wie bei der Gelatineplattenkultur, p. 220) hergestellt. Inzwischen ist 2proc. Nähr-Agar geschmolzen und auf 42° C. wieder abgekühlt worden. Das inficierte Serum wird nun mit etwa der gleichen Quantität Agar sorgfältig vermischt; das Gemisch wird in Schälchen ausgegossen, in welchen es erstarrt, und die dann in den Brutschrank kommen.

Ehe Koch seine Plattenmethode erfand, benutzte er die Nährgelatine in etwas anderer Weise zur Isolierung der Keime. Er inficierte nämlich den Platindraht und strich denselben dann mit der Spitze über die Oberfläche von (erstarrter) Nährgelatine, welche auf einen sterilisierten Objektträger in dünner Schicht ausgegossen war. Neben einander wurden so eine Anzahl „Impfstriche“ gemacht. Die Mehrzahl der dem Draht anhaftenden Keime blieb natürlich schon beim ersten Striche an der Gelatine hängen, der zweite Strich erhielt schon weniger Keime; und bald kam bei den nächstfolgenden Strichen ein Zeitpunkt, wo nur hier und da ein einzelner Keim sitzen blieb. Die Objektträger wurden dann in die feuchte Kammer gestellt. Mit Hülfe dieser „Objektträgerkulturen“ erzielte Koch die ersten isolierten Reinkulturen aus Bakteriengemischen.³ Eine Plattenkultur, welche nach dem genannten Principe angelegt wurde, zeigt Taf. VI, Fig. 34 (cf. oben p. 229). Solche Kulturen eignen sich naturgemäss auch vorzüglich zur Herstellung von Klatschpräparaten (cf. p. 228). (Hat man mit bakterienhaltigem Blut Ausstriche auf den Nährboden gemacht, so kann man in den nächsten Tagen neben resp. zwischen den entwickelten Bakterien-

¹ Die Methode ist angegeben: Hyg. Rundschau 1900. p. 576; Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 240. Mikrophotographische Vergrößerungen seiner Schnittpräparate hat Saul den verschiedenen Publikationen beigegeben.

² Hueppe. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. p. 610.

³ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 25—27.

vegetationen häufig die Blutkörperchen sehr schön zur Erscheinung auf den gefärbten Klatschpräparaten bringen.)

Das genannte Princip der Isolierung von Keimen durch Anlegung einer Reihe von Oberflächen-Strichkulturen wendet man in der bakteriologischen Praxis sehr häufig — wenn auch in einer von der Objektträgermethode abweichenden Form — an, und zwar zum Zwecke der Isolierung pathogener Keime aus Material, welches direkt aus dem erkrankten Körper stammt. Der mit dem Originalmaterial (Blut, Eiter, diphtherische Pseudomembran etc.) inficierte Platindraht wird hinter einander auf der Oberfläche des (schräg erstarrten [p. 203]) Nährbodens von 4 bis 6 bis 8 Reagensröhrchen (Agar, Glycerinagar, Blutserum etc.) ausgestrichen. Die inficierten Röhrchen kommen in den Brutschrank. In den letzten Röhrchen kommen isolierte Kolonien zur Entwicklung. (Selbstverständlich kann man zum Zwecke der Isolierung pathogener Keime nach diesem Princip auch Agar verwenden, welches geschmolzen, dann [in sterilem Zustande] in Schälchen ausgegossen, dort zur Erstarrung gebracht und schliesslich oberflächlich beimpft wird. Zur Vermeidung des häufig störenden Wasserüberzuges auf der Agarschicht [cf. p. 242] empfiehlt es sich nach dem Vorgange von R. Koch¹ die in den Schälchen erstarrte Agarschicht vor der Beimpfung zunächst für einige Tage der Wärme des Brutschrankes auszusetzen. Die Agaroberfläche wird dann so trocken, dass sie für die oben genannte Isolierungsmethode vortrefflich zu brauchen ist.)

Anstatt die Beimpfung der Agarfläche in den Schälchen mit dem Platindraht auszuführen, kann man sich nach dem Vorgang von Freymuth und Lickfett² auch eines sterilen Pinsels bedienen; die genannten Autoren verwandten einen aus dicken Seidenfäden von c. $1\frac{1}{2}$ cm Länge hergestellten Pinsel. Zweckmässiger benutzt man, nach Paffenholz³, einen Platinpinsel (aus feinsten Drähten hergestellt), der durch Ausglühen leicht zu sterilisieren ist. v. Drigalski und Conradi⁴ haben neuerdings einen „Glasspatel“ für solche Oberflächenimpfungen des Agarnährbodens angegeben, welcher aus einem 5 mm dicken Glasstabe derart hergestellt wird, dass das eine Ende des letzteren in der Flamme knopfförmig verschmolzen und der Glasstab dann 5—6 cm von diesem Ende entfernt in der Flamme rechtwinklig umgebogen wird. Zum Gebrauche wird das genannte, 5—6 cm lange Ende in der

¹ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 330.

² Freymuth und Lickfett. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 457.

³ Paffenholz. Hyg. Rundschau. 1895. p. 734 (Arbeit aus dem hyg. Institut Bonn).

⁴ v. Drigalski und Conradi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 293.

Flamme sterilisiert, nach dem Abkühlen mit dem Ausgangsmaterial inficiert und das Material dann mit Hülfe des Spatels in die Agarfläche eines Kulturschälchens nach allen Richtungen hin eingerieben. Mit dem an dem Spatel dann hängen gebliebenen Material wird die Nährbodenoberfläche eines zweiten, dann eines dritten Schälchens berieben, u. s. w. Man erzielt auf diese Weise sehr schöne Oberflächenverteilung der Keime.

Ein sehr einfaches und zweckmässiges Verfahren, das Agar zu Isolierungszwecken zu verwenden, ist das folgende: Man nimmt drei Agarröhrchen, in denen der Nährboden in schräger Lage erstarrt ist, und in denen noch genügend Kondensationswasser (cf. p. 203) vorhanden ist; man impft eine kleine Quantität des zu untersuchenden Materials in das Kondensationswasser des ersten Röhrchens, ohne den Nährboden sonst irgendwie mit dem Material zu inficieren; man verteilt das eingimpfte Material in dem Kondensationswasser möglichst gleichmässig und überträgt dann (mit vorher ausgeglühter Platinöse) eine Öse voll dieses geimpften Kondensationswassers in das Kondensationswasser des zweiten Röhrchens; auch hier wird für gleichmässige Verteilung gesorgt und dann (mit wiederum ausgeglühter Platinöse) hiervon eine Öse voll in das Kondensationswasser des dritten Röhrchens übertragen. Bis jetzt ist der Nährboden im Übrigen in keiner Weise mit dem Bakterienmaterial in Berührung gekommen. Nun nimmt man jedes einzelne der drei (wieder mit Watte verschlossenen) Röhrchen und lässt (durch Neigen des Röhrchens) das Kondensationswasser über die gesamte Agaroberfläche hinüberlaufen, stellt dann unmittelbar hinterher die Röhrchen wieder aufrecht hin. Die auf der Oberfläche des festen Nährbodens hängen gebliebenen Bakterienzellen geben dann im Weiteren zur Entwicklung von Kolonien Veranlassung, welche auf dem ersten Röhrchen gewöhnlich sehr dicht, auf den anderen isolierter von einander stehen und hier leicht einzeln abgeimpft werden können. Diese Methode, welche ich seit Jahren anwende, stimmt im Princip mit den von Brunner¹, Banti², Groszlik³, Loeffler⁴ angegebenen Verfahungsweisen überein.

Die bisher besprochenen Kulturmethoden, speciell die Plattenmethode, gehen von der Voraussetzung aus, dass wir solche Organismen zu untersuchen haben, welche an der Luft zu wachsen ver-

¹ Brunner. Berl. klin. Wochenschr. 1893. No. 22. p. 516.

² Banti. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 557.

³ Groszlik. Ebenda. Bd. 17. 1895. p. 826.

⁴ Loeffler. Ebenda. Bd. 18. 1895. p. 204.

mögen. Wir haben nun früher (p. 31) bereits gesehen, dass es eine grosse Reihe von Bakterienarten gibt, denen dies Vermögen abgeht, die im Gegenteil durch die Gegenwart freien Sauerstoffs in ihrer Entwicklung gehemmt werden. Es sind dies die sogenannten Anaërobien (auch „obligate“, „strenge“ Anaërobien genannt). Haben wir solche Organismen zu züchten, so kann dies natürlich nicht in der gewöhnlichen Weise auf der Platte geschehen; denn der atmosphärische Sauerstoff, welcher zu der Platte ungehinderten Zutritt hat, würde ein jedes Wachstum von vornherein inhibieren. Will man derartige Organismen zum Wachstum, zur Vermehrung bringen, so muss man den atmosphärischen Sauerstoff von dem Orte, an dem das Wachstum geschehen soll, sorgfältigst fernhalten.

Nach verschiedenen Principien kann dies geschehen. Zunächst kann man, wie dies zuerst (1878) Pasteur, Joubert und Chamberland¹ taten, den inficierten Nährboden in einen Raum bringen, der nachher luftleer gepumpt wird. Gruber² benutzt zu diesem Zwecke lange, im oberen Drittel verengte Reagensgläser, welche — nach der Beschickung der in ihnen befindlichen Nährgelatine mit dem Bakterienmaterial — mit der Luftpumpe in Verbindung gesetzt und nach dem Evakuieren an der verengten Stelle luftdicht abgeschmolzen werden. Dann wird die Gelatine in ihnen nach der Esmarchschen Methode (oben p. 238) ausgerollt. Einfache Apparate für die Anstellung von Kulturen im luftleeren Raume, die auch zur Herstellung einer Wasserstoffatmosphäre (cf. p. 249) benutzt werden können, haben Nicolaier³ sowie Novy⁴ angegeben. Zupnik⁵ hat eine einfache Methode angegeben, das absolute Vakuum (mit Hülfe eines Barometerrohrs hergestellt) zur Züchtung von Anaërobien (in flüssigen Nährböden) zu verwenden.

Eine andere Methode, welche Buchner⁶ angegeben hat, schafft aus dem Raume, in welchem der inficierte Nährboden resp. das Kulturgefäss steht, den Luftsauerstoff fort mit Hülfe der Absorption durch eine alkalische Lösung von Pyrogallol, welche bekanntlich ein ausserordentlich sauerstoffgeriges Medium ist. Buchner ver-

¹ Pasteur, Joubert et Chamberland. Comptes rendus de l'Acad. des sciences. Paris. t. 86. 1878. p. 1038ff.

² Gruber. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. No. 12.

³ Nicolaier. Virch. Arch. Bd. 128. 1892; cf. auch Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 227.

⁴ Novy. Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. p. 592 und Bd. 16. 1894. p. 566.

⁵ Zupnik. Ebenda. I. Bd. 24. 1898. p. 269.

⁶ Buchner. Ebenda. Bd. 4. 1888. No. 5.

wendet für diesen Zweck eine Lösung, bestehend aus 1 g Pyrogallol, 1 ccm Liqu. Kal. caust., 10 ccm Wasser. Man benutzt nach Buchner am besten Glasgefäße, welche etwa 25 cm lang sind und 3 cm im Durchmesser besitzen, und die Reagensglasform haben. In einem solchen Gefäße steht ein kleines, etwa 4 cm hohes Drahtgestell, auf welches das den inficierten Nährboden enthaltende Reagensglas aufgestellt werden kann. Vor dem Einstellen des letzteren gibt man in das Gefäß zunächst das Pyrogallol, dann das Wasser, schliesslich die Kalilauge. Dann stellt man sofort das (event. von seinem Wattepfropf befreite) Kulturglas ein und verschliesst das Gefäß unmittelbar darauf mit einem gut passenden Gummistopfen. Dann mischt man durch geeignete Bewegungen des Gefäßes die Pyrogallussäurelösung und die Kalilauge gut durch einander und überlässt das Gefäß dann sich selbst. Nach etwa 24 Stunden ist aus der in dem Gefäße eingeschlossenen Luft der Sauerstoff absorbiert.

Arens¹ hat ein Verfahren angegeben, das genannte Buchnersche Princip (Absorption des Sauerstoffs durch alkalische Pyrogallollösung) für Kulturen in Petrischälchen (oben p. 237) zu verwenden: er bringt in einen Exsikkator mit aufgeschliffenem Deckel Quarzsand, gemischt mit Pyrogallol; über die Sandschicht wird 10 proc. Kalilauge gegossen, dann werden sofort die geimpften Schälchen auf den Sand gestellt und der Exsikkator mit dem am Rande eingefetteten Deckel verschlossen. Kamen² verwendet etwas höhere Gefäße und presst ihren Deckel durch Schraubklemmen fest.

Die Buchnersche Absorptionsmethode ist von Nikiforoff³ auch zur Kultivierung der Anaëroben im hängenden Tropfen verwendet worden. Nikiforoff umstreicht die Höhlung des hohlgeschliffenen Objektträgers wie gewöhnlich (cf. oben p. 99) mit Vaseline — für Kulturen bei höheren Temperaturen verwendet man einen Wachsverschluss (cf. p. 237) — und drückt dann das mit dem geimpften (inficierten) Tropfen versehene Deckglas (cf. oben p. 237) so auf diesen Objektträger, dass die Höhlung des letzteren an einer Stelle nicht völlig vom Deckglase verschlossen wird. Diese freigelassene Stelle wird nun an ihrem einen Ende mit starker wässriger Pyrogallollösung (mit Hilfe einer Platinöse) betupft, während an das andere Ende ein Tröpfchen Kalilauge gebracht wird. Sodann wird durch Verschiebung des Deckgläschens die Höhlung des Objektträgers völlig

¹ Arens. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 15 ff.

² Kamen. Ebenda. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 560.

³ Nikiforoff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890.

verschlossen. Es mischen sich dann die beiden Reagentien mit einander; sie bleiben an der Berührungsstelle von Objektträger und Deckglas hängen, kommen mit dem Kulturtropfen nicht in Berührung.

In zweckmässiger Weise kann man die Absorptionsmethode mit der Evakuierung des Kulturraumes kombinieren. Hierher gehören die von A. Klein¹, Emmerling², Bordet³ angegebenen Verfahren der Anaërobienkultur.

Ein drittes Princip entfernt zum Zwecke der Anaërobienkultur den Luftsauerstoff resp. die atmosphärische Luft dadurch, dass in den den Nährboden umgebenden Raum genügend lange Zeit reiner Wasserstoff eingeleitet, dass event. sogar durch den Nährboden selbst (bei Gelatine vor der Erstarrung) Wasserstoff durchgeleitet wird. Wird nachher ein sicherer Verschluss nach aussen hin hergestellt (durch Zuschmelzen der Glasgefässe, durch Verkitten der Öffnungen mit Paraffin), so gedeihen die Anaërobien in ausgezeichnete Weise in dieser Wasserstoffatmosphäre. Der aus „reinem“ Zink und „reiner“ Schwefel- oder Salzsäure bereitete Wasserstoff wird nach C. Fraenkel⁴ behufs der Reinigung von eventuellen Verunreinigungen am besten durch 3 Waschflaschen geleitet, welche der Reihe nach enthalten 1) alkalische Bleilösung (zur Absorption etwaiger Schwefelwasserstoffspuren), 2) Silbernitratlösung (zur Absorption etwaigen Arsenwasserstoffs), 3) alkalische Pyrogallollösung (zur Absorption etwaigen Sauerstoffs).

Bezüglich der vielfachen für die Wasserstoffbenutzung angegebenen Methoden, um deren ersten Ausbau sich namentlich H. und E. Buchner, Hauser, Liborius, Roux (1885 bis 1887) verdient gemacht haben, verweise ich im Allgemeinen auf Hueppes „Methoden der Bakterienforschung“.⁵ Kitasato⁶ gab zur Anlegung von Plattenkulturen flache Glasgefässe an, durch welche Wasserstoff hindurch geleitet wird, und die dann luftdicht zugeschmolzen werden. Gabritschewsky⁷ hat Kulturschalen für Wasserstoffdurchleitung (und gleichzeitige Sauerstoffabsorption durch Pyrogallol) angegeben, bei welchen eine Zuschmelzung nicht vorgenommen zu werden braucht. Ähnliche Schälchen, bei denen aber nur Wasserstoffdurchleitung, nicht Pyrogallol zur Verwendung ge-

¹ A. Klein. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 969.

² O. Emmerling. Hyg. Rundschau. 1904. p. 452.

³ J. Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1904. p. 332 ff.

⁴ C. Fraenkel. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 768.

⁵ Hueppe, Die Methoden der Bakterienforschung. 5. Aufl. Wiesbaden. 1891. p. 361 ff.

⁶ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 227.

⁷ Gabritschewsky. Centr. f. Bakt. Bd. 10. 1891. p. 249.

langt, hat Kamen¹ beschrieben. Eine höchst einfache Methode der Wasserstoffbenutzung hat Fuchs² angegeben. Loeffler³ beschreibt dieselbe folgendermassen: „Die Methode besteht darin, dass das besäete Röhrchen umgedreht und, nachdem einige Minuten hindurch Wasserstoff mit einem Glasrohr eingeleitet worden ist, mit einem Gummistopfen von unten her fest verschlossen wird. Der Gummistopfen kann zur Vorsicht noch paraffiniert werden.“ Blücher⁴ kultiviert Anaëroben auf der Platte (Petrisches Schälchen), auf Kartoffeln etc. unter einer Glasglocke, in welche Wasserstoff eingeleitet wird, und deren Inneres durch eine wässrige Glycerinlösung (1 Glycerin + 3 bis 4 Wasser) gegen die äussere Luft abgesperrt wird. Botkin⁵ hat ein ähnliches Verfahren angegeben, bei welchem Paraffinum liquidum als Absperrflüssigkeit verwandt wird.

Es ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass man nicht etwa Kohlensäure zur Verdrängung des Luftsauerstoffs benutzen darf. Es hat sich, besonders durch umfassende Untersuchungen, die C. Fraenkel⁶ angestellt hat, gezeigt, dass die Kohlensäure, wie für andere Organismen, so auch für die Bakterien im Allgemeinen ein Gift ist, und dies sowohl für Aëroben wie Anaëroben. (Nur einzelne Anaërobenarten scheinen in der Kohlensäureatmosphäre ganz gut gedeihen zu können. Hierhin gehört z. B. der Pasteursche „Vibrio septique“, dessen künstliche Kultivierung Pasteur, Joubert und Chamberland⁷ im luftleeren Raume sowohl [cf. oben p. 247] wie in der Kohlensäureatmosphäre gelang.) Der Wasserstoff ist jedoch, wie für andere Organismen, so auch für die Bakterien ein völlig indifferentes Gas.

Ein viertes Princip, nach welchem Anaërobenkulturen angelegt werden können, beruht darauf, dass der Sauerstoff der atmosphärischen Luft von der Kultur durch darübergeschichtetes festes Nährsubstrat abgeschlossen wird. Methoden, welche nach diesem einfachen Principe konstruiert sind, wurden zuerst von W. und R. Hesse⁸ angegeben; von Liborius⁹ wurden die Methoden weiter ausgebildet.

¹ Kamen. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 9.

² Fuchs. Dissert. Greifswald. 1890.

³ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. No. 20. p. 635.

⁴ Blücher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890.

⁵ Botkin. Ebenda. Bd. 9. 1890.

⁶ C. Fraenkel. Ebenda. Bd. 5. 1888.

⁷ Pasteur, Joubert et Chamberland. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 86. 1878. p. 1038 ff.

⁸ W. und R. Hesse. Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 14.

⁹ Liborius. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 119 ff.

Das Verfahren ist im Allgemeinen zur Züchtung von Anaëroben sehr bequem, wenn auch zur Isolierung der Keime aus einem Gemische weniger brauchbar. Vortrefflich eignet es sich, wenn es sich darum handelt, bereits in reinkultiviertem Zustande vorliegendes Anaërobienmaterial (in Form der Stichkultur) fortzupflanzen. Man sticht das Material in der gewöhnlichen Weise mit dem Platindraht tief in den Nährboden (Gelatine, Agar) ein und sieht nachher in den tieferen Schichten desselben, zu denen der atmosphärische Sauerstoff keinen Zutritt hat, bis etwa $1\frac{1}{2}$ cm von der Oberfläche entfernt, von dem Impfstiche das Wachstum der anaëroben Kultur ausgehen, während in den oberen Schichten des Nährbodens, die mit dem atmosphärischen Sauerstoff in Berührung sind, jedes Wachstum unterbleibt. Behufs der Anlegung solcher Impfstiche empfiehlt es sich nach meinen Erfahrungen stets, einen besonders kräftigen Platindraht, event. sogar eine Platinöse zu nehmen. Der Zweck ist der, eine möglichst grosse Einsaat in den Nährboden zu erzielen. Auf die letztere scheint es häufig anzukommen; bei geringer Einsaat sieht man das Wachstum oft ausbleiben.

Das genannte Princip lässt sich auch in der Weise zur Anwendung bringen, dass man das Bakterienmaterial in dem geschmolzenen Nährboden verteilt und den letzteren dann wieder erstarren lässt. Man beobachtet dann in den unteren Partien die Entwicklung mehr oder weniger von einander isolierter Kolonien. Eine solche Kultur zeigt z. B. Fig. 42 auf Taf. VII. Kommt es Einem darauf an, von derartigen, isolierten Kolonien Abimpfungen zu machen (um das Material in reinem Zustande zu erhalten), so ist es das Zweckmässigste, die gesamte Masse des Nährbodens aus dem Röhrchen herauszuholen. Bei Gelatine erreicht man dies dadurch, dass man das Röhrchen etwas erwärmt und den Nährboden herausgleiten lässt; bei Agar kommt man in der Weise zum Ziel, dass man das Röhrchen zunächst aussen mit Sublimatlösung und Alkohol abwäscht, um es dann zu zerbrechen. Sodann ist es leicht, einzelne Kolonien behufs isolierter Abimpfung mit dem Platindraht zu treffen. Sanfelice¹ benutzt diese Methode zur beliebigen Herstellung von Reinkulturen anaërober pathogener Bakterienarten, und zwar unter Verwendung von Agar.²

Handelt es sich bei dem letztgenannten Princip um den mechanischen Abschluss des atmosphärischen Sauerstoffs von der Kultur

¹ Sanfelice. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 346.

² Vergl. über dieses Princip der Gewinnung von Reinkulturen auch v. Hibler (Centr. f. Bakt. I. Bd. 25. 1899. p. 525), sowie Burri (Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 533 ff.).

durch darübergeschichtetes festes Nährmaterial, so lässt sich andererseits dieser Abschluss auch auf andere Weise mechanisch bewirken. Man kann z. B. nach dem Vorschlage von Marpmann¹ so verfahren, dass man in das Reagensröhrchen, welches den geimpften, noch flüssigen Nährboden (Gelatine, Agar) enthält, ein engeres, leeres Reagensglas, dessen Aussenfläche sterilisiert ist, einschiebt; der Nährboden breitet sich zwischen beiden Gläsern aus, erstarrt daselbst, und man erhält so eine anaërobe, cylinderförmige Plattenkultur. — Von gewöhnlichen Plattenkulturen kann man den Luftsauerstoff nach Koch² dadurch fernhalten, dass man auf die Gelatine etc. ein dünnes Glimmerplättchen, welches vorher durch Ausglühen sterilisiert wurde, auflegt. Dasselbe muss natürlich eine grössere Ausdehnung besitzen. Auch eine (mehrere Centimeter hohe) Schicht sterilisierten Öls ist (von Pasteur³ und anderen Autoren) zum Abschlusse des atmosphärischen Sauerstoffs von Kulturen (namentlich im Reagensglase) benutzt worden. Die letztgenannten Methoden haben aber eine ausgedehntere Anwendung nicht zu finden vermocht, hauptsächlich wohl deshalb, weil sie keinen hinreichenden Sauerstoffabschluss geben (vgl. auch Liborius⁴). Auch nach den Feststellungen von Fermi und Bassu⁵ ist Öl ungeeignet zum Abschluss des Sauerstoffs; die geeignetste Substanz für diesen Zweck ist nach den genannten Autoren Paraffin.

Ein weiteres Princip, nach welchem anaërobe Mikroorganismen (allerdings nicht in absoluten Reinkulturen) zum Wachstum gebracht werden können, beruht darauf, dass der zu dem Kultursubstrat zutretende resp. in demselben a priori bereits (in Lösung) befindliche atmosphärische Sauerstoff durch andersartige, sauerstoffbedürftige Organismen entfernt wird. Pasteur⁶ erkannte bereits 1863, dass frei der Luft exponierte Nährflüssigkeiten, falls dieselben nur in genügend hoher Schicht vorhanden sind, streng anaëroben Mikroorganismen als Nährboden dienen können. Die genannten Mikroorganismen siedeln sich in den tieferen Schichten der Flüssigkeit an; ihre Existenz resp. Vermehrung wird dadurch ermöglicht, dass der atmosphärische Sauer-

¹ Marpmann. Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. 1898. p. 1090.

² R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 502.

³ Pasteur. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 56. 1863. p. 417.

⁴ Liborius. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 122 und 165.

⁵ Fermi und Bassu. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 719.

⁶ Pasteur. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 56. 1863. p. 418, 419.

stoff durch aërobe Organismen, die sich an der Oberfläche der Flüssigkeit entwickeln, absorbiert und so von den tieferen Schichten ferngehalten wird. Durch Kedrowski¹ wurde festgestellt, dass streng anaërobe Bakterien in Symbiose mit Aërobien auch auf der dem Zutritt des atmosphärischen Sauerstoffs ausgesetzten Oberfläche fester Nährsubstrate (Agar), namentlich auf feucht gehaltenen Stellen derselben, sich kräftig entwickeln können.

Ganz im Allgemeinen empfiehlt es sich behufs der Kultivierung anaërober Organismen den Nährböden gewisse reducierende Substanzen zuzusetzen. Das Wachstum erfolgt dann schneller. Liborius² fand einen Zusatz von Traubenzucker zu den Nährsubstraten, und zwar in der Menge von 2⁰/₀, wachstumbeschleunigend. Später hat sich herausgestellt, und namentlich Th. Smith hat eindringlich darauf hingewiesen, dass die genannte Quantität von 2⁰/₀ des Zuckerzusatzes in sehr vielen Fällen die Kultur schädigt resp. das Wachstum hemmt (vergl. oben p. 196); es dürfte sich stets empfehlen über einen Zusatz von 0,3—0,5⁰/₀ Traubenzucker nicht hinauszugehen. Kitasato und Weyl³ haben, speciell für Nähragar, zu dem gleichen Zweck einen Zusatz von 0,3—0,5⁰/₀ ameisensaurem Natron empfohlen. Nach Th. Smith⁴ vermögen übrigens obligat-anaërobe Bakterien in absolut zucker- resp. kohlehydratfreien Nährböden überhaupt nicht sich zu vermehren. Dass unsere mit Fleischwasser hergestellten Nährböden ausserordentlich häufig a priori zuckerhaltig sind, haben wir oben (p. 196) ausführlich erörtert.

Kurz vor der Benutzung sollen die zur Anaërobienkultur zu verwendenden Nährböden stets kurz aufgeköcht werden (zur Austreibung gelösten Sauerstoffs); sodann sollen sie schnell abgekühlt werden.

Was die Bestimmung des Sauerstoffbedürfnisses einer bestimmten vorliegenden Bakterienart angeht, so eignet sich für diesen Zweck ganz im Allgemeinen die Einsaat in einen Nährboden, die in der Weise vorgenommen wird, dass das eingesäte Material zum Teil in Berührung mit dem atmosphärischen Sauerstoff bleibt, zum Teil von demselben abgeschlossen wird. Vielfach wird diese Einsaat einfach in der Weise ausgeführt, dass das Material mit dem Platindraht in feste Traubenzuckergelatine oder in Traubenzuckeragar eingestochen wird. Handelt es sich um eine streng aërobe Art, so findet Wachs-

¹ Kedrowski. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 366—368.

² Liborius. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 168.

³ Kitasato und Weyl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 43.

⁴ Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 7; ebenda. Bd. 22. 1897. p. 49.

tum nur in den oberflächlichsten Partien des Impfstiches statt; streng anaërobe Organismen gedeihen ausschliesslich in den tieferen Partien; die fakultativen Anaërobien wuchern längs der gesamten Ausdehnung des Impfstiches. Dieses Verfahren ist nicht absolut zuverlässig, da es bisweilen vorkommt, dass Sauerstoff auf dem Wege des Impfstiches bis in die tieferen Partien des Nährbodens eindringt. (Eine ganz zuverlässige Methode stellt die [weiterhin zu besprechende] Einsaat in Gärungskölbchen dar.)

Übrigens sieht man bei Agarstichkulturen von Anaërobien (z. B. von Tetanusbacillen) häufig, dass das Bakterienmaterial, nachdem es sich zunächst ausschliesslich in einiger Entfernung von der Oberfläche des Nährbodens entwickelt hat, weiterhin auch in die obersten Teile des Impfstiches, ja selbst bis an die Oberfläche des Nährbodens und darüber hinaus vordringt. Ich halte diese Erscheinung für den Ausdruck einer passiven Verdrängung des in der Tiefe entwickelten Materials nach oben hin: es wird von dem neu nachwachsenden Materiale fortgeschoben.

Die beste Methode der Bestimmung des Sauerstoffbedürfnisses, sagten wir, sei die Einsaat in die (bereits oben p. 204, 234 erwähnten) Gärungskölbchen. Allerdings gilt dies nur für den Fall, dass die zu untersuchende Art eigenbeweglich ist (siehe weiter unten). Hat man kurz vor der Impfung des Gärungskölbchens dafür gesorgt, dass der in der Nährflüssigkeit (Traubenzuckerbouillon) enthaltene freie Sauerstoff durch Erhitzung des Kölbchens im Dampftopf (und Herausbringen der dabei gebildeten Luftblasen durch Neigen des Kölbchens; cf. oben p. 204) entfernt wurde, so findet man, sobald man eine streng sauerstoffbedürftige Art einimpft, dass eine Vermehrung der Bakterien nur in der Kugel des Gärungskölbchens, d. h. in demjenigen Teile desselben, der mit dem freien atmosphärischen Sauerstoff in dauerndem Kontakt ist, eintritt; die Flüssigkeit in dem aufsteigenden (geschlossenen) Schenkel des Kölbchens bleibt in solchen Fällen absolut klar.¹ Umgekehrt sieht man bei solchen Arten, die auch unter Abschluss von freiem Sauerstoff zu

¹ Um in diesen Beziehungen keinen Täuschungen zu begegnen, ist es nach meinen Erfahrungen notwendig, die Gärungskölbchen, falls sie zur Kultivierung der eingepfzten Bakterienart in den Brutschrank gestellt werden, daselbst vor abkühlenden Luftströmungen zu bewahren, wie sie trotz aller Vorsicht gelegentlich in Folge nicht ganz guten Schliessens der Türen zu Stande kommen. Durch solche Abkühlungen werden nämlich Flüssigkeitsströmungen im Kölbchen hervorgerufen, welche gelegentlich Bakterienmaterial aus einem Teile des Kölbchens in den anderen verschleppen können. Zur Vermeidung solcher Eventualitäten stelle ich

gedeihen vermögen (die meisten pathogenen Arten verhalten sich ja so [cf. p. 31]), dass auch in dem aufsteigenden, d. h. von der Atmosphäre abgeschlossenen, Schenkel des Kölbchens Vermehrung der Bakterien, d. h. Trübung der Nährlösung, eintritt. Falls der geschlossene Schenkel keine Vermehrung der Bakterien resp. keine Trübung zeigt, so ist aus dieser Tatsache nicht ohne Weiteres der Schluss zu ziehen, dass die untersuchte Bakterienart bei Sauerstoffabschluss nicht zu gedeihen vermag. Der letztere Schluss ist nur dann sofort zulässig, wenn es sich um eine eigenbewegliche Bakterienart handelt. (Handelt es sich um eine Art ohne Eigenbewegung, so wäre es in solchem Falle immerhin möglich, dass dieselbe in dem geschlossenen Schenkel wohl sich zu vermehren vermöchte, dass sie aber keine Gelegenheit gehabt hat, in diesen Teil des Kölbchens hineinzukommen.)

Beijerinck hat die Gärungskölbchen auch dazu benutzt, um streng anaerobe Bakterienarten aus Bakteriengemischen rein zu kultivieren. Von dem genannten Autor¹ angegebene modifizierte Gärungskölbchen (sog. „Trennungskölbchen“) gestatten, die in dem geschlossenen Schenkel entwickelten strengen Anaerobien von anderem, mitkultiviertem, aerobem Materiale zu trennen.

Oben (p. 31) haben wir bereits darauf aufmerksam gemacht, dass ganz im Allgemeinen die Bakterien bei anaerobem Wachstum Sauerstoff aus dem Nährboden abspalten. Zum experimentellen Nachweise der damit verbundenen, auch z. B. bei den Fäulnisvorgängen (cf. p. 80) ganz allgemein auftretenden Reduktionsprocesse eignen sich nach Th. Smith² die erwähnten Gärungskölbchen vortrefflich. Man färbt (nach dem Vorgange von Cahen³) den Nährboden (in dem Falle des Gärungskölbchenversuches also die Bouillon) mit solchen Farbstoffen (z. B. Lakmus, Methylenblau), die durch reducierende Einflüsse entfärbt werden. Bei der Kultivierung tritt dann in dem geschlossenen Schenkel des Kölbchens (in dem die Kulturflüssigkeit mit dem atmosphärischen Sauerstoff nicht in Berührung steht) Entfärbung, d. h. Reduktion, ein, während in dem offenen Schenkel, in der Kugel des Kölbchens (wie überhaupt in sonstigen Kulturgefäßen, Reagensgläsern etc.) der Kontakt der Flüssigkeit mit dem atmosphärischen Sauerstoff immer wieder eine Oxydation des reducierten Farbstoffes bewirkt, d. h. eine Entfärbung nicht zu Stande kommen lässt. — Scheurlen¹ und Klett²

meine Gärungskölbchen zunächst in ein höheres Glasgefäß (Mäuse- oder Rattenglas) und mit diesem dann in den Brutschrank.

¹ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 104 ff.

² Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 181 ff.

³ Cahen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887. p. 387.

haben zur Demonstration der durch Bakterien veranlassten Reduktionswirkungen den Zusatz geringer Quantitäten von selenigsaurem Natrium (weisses, in Wasser leicht lösliches Pulver) empfohlen; durch das in Folge der Reduktion ausgeschiedene pulverförmige Selen zeigen die (in Agar, Gelatine) entwickelten Bakterienkolonien mehr oder weniger intensiv rote Färbung.“ — Übrigens beobachtet man reduzierende Wirkungen nicht allein bei Bakterienkulturen, sondern in gewisser Weise auch bei sterilen Nährböden. Dies Phänomen wurde zuerst von Spina⁴ bei Nährgelatine beobachtet. Vgl. hierüber auch Th. Smith.⁵ — Hier sei erwähnt, dass M. Neisser und Wechsberg⁶, von früheren Untersuchungen Ehrlichs ausgehend, die Prüfung auf (durch lebende tierische Zellen [Leukocyten, Spermatozoën etc.], ebenso wie durch lebendes Bakterienmaterial verursachte) Reduktionswirkungen zur Erkennung eventuell stattgehabter Schädigung der Zellen empfohlen haben („Bioskopie“).

Um die Stoffwechselprodukte der Bakterien (siehe p. 87) von den Bakterienzellen getrennt zu erhalten, werden die (in flüssigem Nährboden angelegten) Kulturen unter Druck durch (unglasiertes) Porcellan filtriert (Pasteur-Chamberlandsche Porcellanfilter, Porcellankerzen), wobei die Bakterien als feste Teile zurückbleiben. Einfache Apparate, bei welchen die Filtration (unter Zuhülfenahme einer Wasserstrahl-Luftpumpe) durch Porcellan (Ton) geschieht, konstruierten unter Anderen Kitasato⁷, sowie Reichel.⁸ Bitter⁹ hat die aus gebrannter Infusorienerde bestehenden sog. „Berkefeld“-Filter¹⁰ für diesen Zweck empfohlen. Ferner sind vielfach die Pukallischen hartgebrannten Filter aus porösem Ton¹¹ in Gebrauch. — Weiteres über bakteriendichte Filter siehe unten in dem Kapitel „Wasseruntersuchung“.

¹ Scheurlen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 135.

² Klett. Ebenda. p. 157.

³ Bei Verwendung von tellurigsaurem Natrium wird in analoger Weise Schwarzfärbung beobachtet.

⁴ Spina. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. p. 74.

⁵ Th. Smith. Ebenda. I. Bd. 19. 1896. p. 181 ff.

⁶ M. Neisser und Wechsberg. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 1261; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 330 ff.

⁷ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891. p. 269.

⁸ Reichel. Sitz.-Ber. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg. 1891. p. 44.

⁹ Bitter. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891.

¹⁰ Von der Berkefeld-Filter-Gesellschaft G. m. b. H. zu Celle.

¹¹ Cf. Ber. Deutsch. Chem. Ges. Jahrg. 26. 1893. Bd. 1. p. 1159.

Um bakterienfreie Lösungen von Stoffwechselprodukten, wie sie durch Filtration erhalten wurden, weiter zu konzentrieren, werden vielfach Apparate verwendet, welche eine Abdampfung im luftverdünnten Raume, d. h. bei verhältnismässig niedrigen Temperaturen (um die gegen Erhitzung z. T. sehr empfindlichen Stoffwechselprodukte möglichst wenig zu schädigen) gestatten (Vakuumapparate).¹

Die Kulturen der Bakterien, aërober sowohl wie anaërober, können nun, mag es sich um Platten- oder Reagensglaskulturen oder um Kartoffelkulturen in der feuchten Kammer handeln, bei den verschiedensten Temperaturen gezüchtet werden. Die gebräuchlichsten sind die Zimmertemperatur (18—22° C.) und die Brüt-(Blut-) Temperatur (c. 35—38° C.). Gelatinekulturen eignen sich natürlich nicht zur Züchtung bei Brüttemperatur, da die Gelatine (wenigstens die nach dem gewöhnlichen Recept hergestellte; vergl. auch oben p. 188 ff.) schon bei 25° C. sehr weich und bei wenig höherer Temperatur flüssig wird. Bei 22° C. kann man dagegen die Gelatinekulturen noch sehr gut halten. Und bei dieser Temperatur zeigen auch fast alle diejenigen Organismen, die am besten bei Brüttemperatur gedeihen, d. h. die für Warmblüter pathogenen, noch Wachstum.

Für Züchtungen bei Brüttemperatur nimmt man Agar, Bouillon, Blutserum, Kartoffeln etc. Die Nährböden kommen hierbei am besten in Reagensröhrchen resp. in Petrischen Schälchen (bei Agarplatten) eingeschlossen zur Verwendung; denn irgend welche Verunreinigungen der Kultur machen sich bei Brüttemperatur gleich in viel ausgedehnterem Masse geltend als bei Zimmertemperatur, und die genannten Dispositionen schützen die Nährböden am besten vor Verunreinigungen.

Ist das Wachstum der zu züchtenden Art ein sehr langsames, so ist ein langer Aufenthalt in dem künstlich auf Brüttemperatur erwärmten Raume (Brütschrank, Brütöfen) notwendig, und dabei trocknen dann die Nährböden gewöhnlich ziemlich schnell ein. Besonders ihre Oberfläche wird dann bald so wasserarm, dass sie das Bakterienwachstum nicht mehr gestattet. Man muss in solchen Fällen die Züchtung in Reagensgläsern vornehmen und von vornherein für einen luftdichten Verschluss derselben sorgen. Notwendig wird dies z. B. bei der künstlichen Züchtung der Tuberkelbacillen auf Blutserum, auf Glycerinagar. Man überzieht dann die Öffnung des Reagensglases, nachdem man den Wattepfropf tief hineingestossen hat, mit einer

¹ Über derartige Vorrichtungen siehe z. B. die Arbeit von Casagrandi (Ann. d'igiene sper. 1901. p. 529 ff.).

Gummikappe. Würde man dies aber ohne besondere Vorsichtsmassregeln tun, so würden sich die an dem Wattepfropf aussen aufsitzen, aus der Luft stammenden Keime in der geschaffenen feuchten Kammer baldigst zu entwickeln beginnen, und es würden nun namentlich die Pilzmycelien die Poren des Pfropfs durchwuchern und die Kultur, deren Züchtung wir beabsichtigten, verderben resp. gar nicht zu Stande kommen lassen. Deshalb geht man in solchen Fällen so vor, dass man den mit der Pincette gefassten Wattepfropf zunächst äusserlich in der Flamme abbrennt, um alle anhaftenden Keime zu vernichten, dann in den erhitzten Hals des Röhrchens hineinschiebt und schliesslich eine Gummikappe überzieht, welche zunächst 30 Minuten in siedendem Wasser gehalten wurde und dann stundenlang in Sublimatlösung gelegen hat.

Der Brütschrank, dessen man sich zu Kulturzwecken bedient (Brütofen, Wärmeschrank, Vegetationskasten, Thermostat), kann verschieden konstruiert sein. Wesentlich ist ein abgeschlossener, gegen Wärmeabgabe nach aussen möglichst gesicherter Raum, dessen Inneres auf konstanter Temperatur erhalten wird. Meist sind für diesen Zweck doppelwandige, aussen mit Filz oder Asbest bekleidete Kästen von starkem Kupferblech in Gebrauch, die mit einer vorn angebrachten Doppeltür versehen sind. Zwischen den beiden Wandungen des Kastens befindet sich Wasser, in welchem auf der einen Seite ein aussen ablesbares Thermometer, auf der anderen ein (noch zu besprechender) Thermoregulator steht. Der ganze Kasten steht auf einem Vierfussgestell und wird erwärmt durch eine besondere Sicherheits- (Gas-) Lampe, zu der das Gas durch den Thermoregulator hindurch gelangt. Die Lampe ist so eingerichtet, dass bei zufälligem Verlöschen der Flamme (durch Zugluft, durch vorübergehendes Absperren der Leitung etc.) der Hahn automatisch geschlossen wird.

Die früher gebräuchlichen Brütschränke aus verbleitem Eisenblech sind nicht zu empfehlen. Sie rosten sehr leicht und erfordern dann fortwährend Reparaturen.

Man hat auch Brütschränke konstruiert, in welche das Mikroskopstativ so eingesetzt werden kann, dass der Objektstisch und seine Umgebung, speciell das auf dem Objektstisch befindliche Präparat mit dem (lebenden) bei Brüttemperatur zu beobachtenden Objekt, innerhalb des Brütraumes, das Okularende des Tubus aber, ferner die Mikrometerschraube ausserhalb des Brütraumes befindlich sind. Solche Brütapparate gestatten die kontinuierliche Beobachtung lebender Objekte, z. B. Kulturen im hängenden Tropfen (cf. oben p. 237) etc., bei Brüt-

temperatur. Unter den für derartige Zwecke konstruierten Vorrichtungen möchte ich speciell die von Friedrich¹ angegebene „Heizvorrichtung des Mikroskopes zu bakteriologischen Untersuchungen“ empfehlen.

Der Thermoregulator kann nach verschiedenen Principien konstruiert sein. Am zuverlässigsten sind und am genauesten wirken die elektrischen Thermoregulatoren. Bei diesen steht innerhalb des Wassermantels des Thermostaten ein sogenanntes Kontaktthermometer, d. h. ein Quecksilberthermometer, dessen Quecksilbersäule bei der Erreichung einer bestimmten, bei jedem einzelnen Instrumente von dem Verfertiger ein für alle Mal fest eingestellten, Temperatur mit einem Platindraht in Kontakt tritt. Dadurch wird dann ein galvanischer Strom geschlossen, welcher seinerseits einen Elektromagneten in Tätigkeit setzt, der die Gaszufuhr zur Heizflamme des Thermostaten absperrt oder vielmehr auf ein Minimum reduciert. Wenn dann der Wassermantel sich wieder unter die genannte Temperatur abgekühlt hat, so wird der Kontakt aufgehoben, der Elektromagnet tritt ausser Tätigkeit, die Heizflamme erlangt ihre frühere Grösse u. s. f. Mit Hilfe der elektrischen Thermoregulatoren kann man die Brutschranktemperaturen bis auf Zehntel Grade genau einstellen. — Was das Kontaktthermometer angeht, welches den Stromschluss bewirkt, so ist dasselbe, wie bereits erwähnt, von dem Verfertiger stets auf eine ganz bestimmte Temperatur ein für alle Mal fest eingestellt; man braucht also für eine jede Temperaturhöhe, auf die man den Brutschrank einzustellen beabsichtigt, ein besonderes Kontaktthermometer. Die hierin liegende Schwierigkeit und Unbequemlichkeit umgeht das „Patentthermometer“ von F. & M. Lautenschläger in Berlin², dessen sinnreiche Konstruktion es gestattet, jede beliebige gewünschte Temperatur ohne Weiteres einzustellen.

Weniger strengen Anforderungen, als sie an die elektrischen Regulatoren zu stellen sind, aber immerhin den meisten Bedürfnissen des bakteriologischen Laboratoriums, genügen die, im Principe von Bunsen und Lothar Meyer stammenden, Thermoregulatoren, bei welchen der Gaszufluss zur Heizflamme bei Erreichung der gewünschten Temperatur durch Quecksilber abgesperrt wird. (Diese Regulatoren sind aber — im Gegensatz zu den elektrischen — vom Gasdruck abhängig: sie lassen bei höherem Gasdruck mehr Leuchtgas durch als

¹ Friedrich. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 8. 1892.

² Berlin N., Oranienburgerstrasse 54. — Vergl. auch die Abbildung und Beschreibung des Instrumentes bei Proskauer und Elsner (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 500).

bei niedrigerem.) Ganz besonders möchte ich das von H. Rohrbeck¹ verfertigte Modell empfehlen. Dasselbe besteht aus einem starkwandigen, c. 14 mm weiten, c. 34 cm langen, vertikal stehenden Glasrohr, welches unten geschlossen und in der Mitte durch eine horizontale gläserne Scheidewand abgeteilt ist, die central eine enge, nach unten sich in ein offenes Glasrohr fortsetzende Öffnung besitzt. Der Raum unterhalb der Scheidewand ist beinahe vollständig mit Quecksilber angefüllt, welches durch das erwähnte Glasrohr in den oberen Raum gelangen kann. Auf dem unteren Quecksilberhorizont schwimmen mehrere Tropfen Äther. Der ganze Apparat steht in dem auf bestimmte Temperatur zu erwärmenden Wassermantel des Thermostaten. Je mehr nun durch die Flamme das Wasser erhitzt wird, desto mehr dehnen sich die Ätherdämpfe aus; dabei wird das Quecksilber mehr und mehr aus dem unteren Raume in den oberen Raum hinaufgedrückt. Das Leuchtgas tritt nun in den oberen Raum hinein durch ein vertikal stehendes, dünnes, eisernes, in einer Stopfbüchse verschiebbares Rohr, welches (in verstellbarer Höhe) über dem oberen Quecksilberhorizonte mündet. Es tritt aus, um zu der Flamme zu gelangen, seitlich neben dem eisernen Rohre aus der Wand des Instrumentes. Erreicht nun mit zunehmender Erwärmung das obere Quecksilberniveau das Ende des eisernen Rohres, so wird die Öffnung desselben verschlossen, und die Flamme würde sofort verlöschen, wenn nicht ein feiner vertikaler Schlitz in dem Rohre noch ein wenig Gas durchtreten liesse. Die Flamme wird also nur erheblich reducirt. Hat sich dann das Wasser wieder etwas abgekühlt, so tritt das Quecksilber wieder zurück, lässt das Gas wieder voll ausströmen u. s. f. Da das eiserne Rohr verstellbar ist, so kann man den Apparat auf beliebige Temperaturen (natürlich in gewissen Grenzen) einstellen, die dann ziemlich konstant bleiben. (Die Temperaturschwankungen betragen bei Anwendung des beschriebenen Regulators im Allgemeinen nicht über 0,5° C.)

Hat man keine Gasleitung und keinen Thermoregulator zur Verfügung, so kann man seinen Brütapparat sehr gut mit einer Petroleumlampe heizen, deren Flammenhöhe empirisch, der gewünschten Temperatur entsprechend, eingestellt wird. Koch², welcher bei seinen ersten, grundlegenden Untersuchungen über Milzbrand sich dieser Methode bediente, empfiehlt dieselbe auf das Wärmste. Man hat neuerdings übrigens auch sehr exakt arbeitende Wärmeregula-

¹ Berlin N.W., Karlstrasse 20 a.

² R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1876. p. 282.

toren für Petroleumheizung hergestellt. — Auch Vorrichtungen, die es gestatten, den Brutschrank mit Hilfe des elektrischen Stromes zu heizen, sind konstruiert worden.¹

Was die Frage angeht, ganze Zimmerräume auf konstante (die Aussentemperatur übersteigende) Temperatur zu bringen (Herstellung von Brützzimmern), so sei auf die Vorrichtung „Autostat“² aufmerksam gemacht, welche neuerdings von mehreren autoritativen Seiten zur Regulierung der Zimmertemperatur empfohlen worden ist; es handelt sich hier um einen mit Leuchtgas geheizten Ofen, bei dem die Gaszufuhr unter Verwendung eines sehr zuverlässig arbeitenden Metallthermometers auf elektrischem Wege reguliert wird.

Handelt es sich darum, den Brutschrank auf eine konstante Temperatur zu bringen, die unter der Zimmertemperatur liegt, will man z. B. während der Sommermonate den Brutschrank dauernd auf 22° C. (zum Zwecke der Züchtung von Gelatineplattenkulturen etc.) einstellen, so sind dazu Vorrichtungen nötig, welche den Brutraum in bestimmter, genau zu regulierender Weise mit Hilfe von kaltem Leitungswasser oder Eiswasser abkühlen. Auch für diesen Zweck sind Regulatoren konstruiert worden.

Will man Bakterienkulturen konservieren, so geht man gewöhnlich so vor, dass man, sobald das Wachstum eine gewisse Höhe erreicht hat, die Kulturgefäße gegen die Atmosphäre luftdicht abschliesst. Das Letztere geschieht entweder durch sorgfältiges Verkitten der Deckel etc. mit Paraffin oder durch Zuschmelzen der Öffnungen der Gefäße. Das Zuschmelzen lässt sich aber gewöhnlich nur bei Reagensglaskulturen bewerkstelligen. Durch den luftdichten Verschluss des Kulturgefäßes wird eine Verdunstung der in dem Nährboden enthaltenen Feuchtigkeit sowie die Möglichkeit der Verunreinigung dauernd ausgeschlossen. Ausserdem wird der weiteren Entwicklung der Kultur durch den luftdichten Abschluss meist bald ein Ziel gesetzt (Abschluss von Sauerstoff). Um den Ausbau der hierher gehörigen Konservierungsmethoden haben sich besonders verdient gemacht Soyka³, Soyka und Král⁴, Král⁵, Czaplewski.⁶ Man kann sich nach

¹ Vergl. z. B. Marmier. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 779 ff.; ferner A. Peter. Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1904. p. 686 ff.

² System Heinr. Schultz, D. R. P. 103 194; zu beziehen ist die Vorrichtung von Danneberg & Quandt, Berlin, Frankfurter Allee 180.

³ Soyka. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. No. 18.

⁴ Soyka und Král. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888.

⁵ Král. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 5. 1889.

⁶ Czaplewski. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. No. 15.

diesen Methoden sehr schöne Sammlungen bakteriologischer Kulturen anlegen („bakteriologische Museen“). Die Kulturen behalten unter luftdichtem Verschluss sehr lange Zeit ihre Übertragbarkeit bei.

Eine von dem geschilderten Princip abweichende Methode der Konservierung von Bakterienkulturen hat Hauser¹ angegeben. Hauser benutzt zu diesem Zwecke Formaldehyddämpfe. Der Formaldehyd, welcher (siehe oben p. 59) in c. 40 proc. Lösung unter dem Namen „Formalin“ im Handel zu haben ist, ist, wie oben erörtert, ein ziemlich energisch bakterientötendes Mittel. Werden Bakterienkulturen den Dämpfen des Formalins ausgesetzt, so erfolgt zunächst Entwicklungshemmung, dann Abtötung der Kulturen. Sehr wichtig ist nun die Tatsache, dass, obgleich eine Abtötung des Bakterienmaterials erfolgt, der Eindruck, den die Kultur dem Auge gewährt, völlig erhalten bleibt; eine fernere wichtige Tatsache ist die, dass Gelatine, die durch Bakterienwachstum verflüssigt worden ist, unter dem Einflusse der Formalindämpfe wieder fest wird², dass aber auch hierbei der optische Eindruck der flüssigen Gelatine völlig erhalten bleibt. Auch durch Erhitzen lässt sich solche „Formalin-Gelatine“, wie Hauser³ weiterhin festgestellt hat, nicht mehr flüssig machen.

Bezüglich des praktischen Vorgehens bei der Formalinmethode hat Hauser folgende Vorschriften gegeben:

Plattengüsse in Schälchen, die konserviert werden sollen, erhalten unter dem Deckel eine Einlage von Filtrierpapier, auf welches man 10—15 Tropfen Formalin träufelt; hierauf bringt man die geschlossenen Schalen in eine mit stark angefeuchtetem Fliesspapier ausgekleidete feuchte Kammer (grosse Doppelschale [p. 209]); in diese stellt man noch ein offenes Schälchen, in welches man etwas Watte legt, die mit Formalin angefeuchtet wird. Zu konservierende Reagensglaskulturen werden mit losem Wattepfropf, der am unteren Ende mit 8—10 Tropfen Formalin angefeuchtet wird, geschlossen, dann in ein cylindrisches, luftdicht zu verschliessendes Gefäss eingestellt, auf dessen Boden sich Watte, die mit Formalin befeuchtet ist, befindet; täglich werden hier einige Tropfen Formalin zugegossen.

Die Formalinmethode eignet sich vortrefflich dazu, Bakterienkulturen für kürzere Zeit (z. B. zu Demonstrationszwecken) zu konservieren. Selbstverständlich ist auch hier, wenn man wirkliche Dauerpräparate

¹ Hauser. Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 30.

² Nach Mavrojanis (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 108 ff) trifft das nicht ausnahmslos zu; die verflüssigte Gelatine wird nach ihm durch Formaldehydbehandlung dann nicht wieder fest, wenn die Zersetzung bis zur Peptonbildung gegangen war.

³ Hauser. Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 35.

wünscht, ein luftdichter Abschluss, der das allmähliche Vertrocknen verhindert, nicht zu entbehren.

Man hat auch versucht, Kulturen in festem Nährboden in Form des mikroskopischen Präparates zu konservieren. Handelt es sich um Plattenkulturen, so muss die zu konservierende Stelle mit dem Messer umschnitten und dann zwischen Objektträger und Deckglas (in Glycerin z. B.) eingeschlossen werden. Derartige Methoden haben Garrè¹, Plaut², Lipez³, Jacobi⁴ sowie der Verf.⁵ angegeben. Hauser⁶ hat gefunden, dass sich auch für diesen Zweck ganz besonders gut die (vorstehend besprochene) Formalinmethode eignet:

Die Kulturplatte wird zunächst durch Formalindämpfe gehärtet; dann wird die zu konservierende Stelle mit einem Messer umschnitten, vorsichtig von dem Glase abgelöst, auf den Objektträger gelegt, mit geschmolzener Gelatine eingeschlossen und mit einem Deckglase bedeckt. Hierauf stellt man das Präparat noch etwa 24 Stunden in die Formalinkammer, wo die zum Einschluss benutzte Gelatine ebenfalls erstarrt und unlöslich wird. Zum Schlusse wird das Präparat durch einen Lackrahmen (cf. p. 119) vor Eintrocknung geschützt.

Handelt es sich um Reagensglaskulturen, die in Form des mikroskopischen Präparates konserviert werden sollen, so muss die die Kultur enthaltende Gelatine zunächst gehärtet und dann in Schnitte zerlegt werden. Solche Methoden haben Fischl⁷ und A. Neisser⁸ publiziert. Vergl. auch oben p. 244 die Saulschen Untersuchungen.

Am Schlusse dieses Kapitels seien noch einige Worte der Frage gewidmet, auf welche Weise am zweckmässigsten verfahren wird, wenn es sich darum handelt, Bakterienkulturen zu vernichten. In den Laboratorien werden die Gefässe, welche die zu vernichtenden Kulturen enthalten, gewöhnlich zunächst in $\frac{1}{10}$ proc. Säuresublimatlösung (cf. p. 208) getan, in der sie eine Reihe von Tagen verbleiben. Man sorgt dabei selbstverständlich dafür, dass die Desinfektionsflüssigkeit alle Teile der Kultur auch wirklich trifft. (Vergl. auch oben

¹ Garrè. Fortschr. d. Med. 1886. No. 12.

² Plaut. Fortschr. d. Med. 1886. No. 13.

³ Lipez. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. No. 13.

⁴ Jacobi. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. No. 17.

⁵ C. Günther. Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 20.

⁶ Hauser. Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 35.

⁷ Fischl. Fortschr. d. Med. 1887. No. 20.

⁸ A. Neisser. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 506.

p. 107: Vernichtung des „hängenden Tropfens“.) In der Regel wird man auf diese Weise innerhalb weniger Tage das Bakterienmaterial vernichtet haben. Sicherer jedoch geht man in jedem Falle, wenn man sich auf die Wirkung der Sublimatlösung nicht verlässt (cf. p. 52), sondern die Vernichtung durch Hitze, d. h. durch Auskochen, bewirkt. Da wir pathogenes Material, welches eine halbstündige Erhitzung im strömenden Wasserdampf oder ebenso langes Kochen unbeschädigt vertrüge, nicht kennen, so dürfte es das Zweckmässigste sein, die Vernichtung von Kulturen pathogener Bakterien ganz im Allgemeinen dadurch zu bewirken, dass man die resp. Gefässe 30 Minuten lang in siedendes Wasser oder in den Dampftopf bringt.

4. Anhang: Die Methoden der bakteriologischen Luft-, Wasser- und Bodenuntersuchung und ihre wichtigsten Ergebnisse.

a. Luftuntersuchung.

In der uns umgebenden Luft finden wir stets Keime von Mikroorganismen. Es finden sich da sowohl Bakterienkeime wie Keime von Schimmelpilzen und von Hefen. Dieselben gelangen dadurch in die Luft, dass sie von dem Substrate, auf welchem sie sich entwickelt haben, in Form mehr oder weniger feiner Partikel entfernt und dann durch Luftströmungen weiter getragen werden. Diese feinen keimhaltigen Partikel können ganz im Allgemeinen in zweierlei Form in der Luft existieren: als Stäubchen und als Tröpfchen. Keimhaltige Stäubchen können sich im Allgemeinen nur dann bilden, wenn das Substrat, auf welchem die Keime sich vermehrt haben, eintrocknet und dann mechanisch lädiert wird, oder wenn die noch feuchte Kulturmasse mit anderweitigen Gegenständen in Berührung kommt, an deren Oberfläche antrocknet und dann auf irgend welche Weise wieder losgerissen wird. Keimhaltige Tröpfchen können sich (im Gegensatz zu den Stäubchen) nur dann bilden, wenn flüssiges resp. feuchtes Material vorliegt. Was den letzteren Punkt betrifft, so hat man früher die Anschauung gehabt, dass gewöhnlich keine Möglichkeit gegeben ist, dass aus feuchtem Material sich keimhaltige Partikel in die Luft erheben. Man war der Ansicht, dass nur durch relativ grobe mechanische Eingriffe, bei denen ein direktes „Zerstäuben“ des feuchten resp. flüssigen keimhaltigen Materials hervorbracht wird (wie es z. B. bei der Brandung des Meeres, bei Wasser-

stürzen, Springbrunnen etc. der Fall ist), Keime aus Flüssigkeiten in die Luft geführt werden können.

Durch umfassende Untersuchungen auf diesem Gebiete, welche Flüggé¹ (1897) publiciert hat, hat sich die Notwendigkeit ergeben, diese Anschauungen zu modifizieren. Flüggé hat gezeigt, dass schon sehr geringe mechanische Kräfte dazu ausreichen, feinste Tröpfchen, die durch die Luft weiter transportiert werden können, zu bilden. Solche Tröpfchen entstehen z. B. im geschlossenen Raume (d. h. bei ruhiger Luft) „bei jedem Eingiessen einer Flüssigkeit in eine andere, beim Auftreffen eines Tropfens oder eines Flüssigkeitsstrahles auf feste oder flüssige Flächen, beim Hantieren mit nasser Wäsche, beim Aufwaschen der Zimmer, namentlich aber auch beim Sprechen, Husten, Niesen etc.“ Durch die sorgfältigen Versuche von Flüggé ist weiterhin festgestellt worden, dass die allergeringsten Luftströme, bis herunter zu 0,1 mm Geschwindigkeit pro Sekunde, im Stande sind, feinste keimhaltige Tröpfchen fortzuführen. Feinste keimhaltige Stäubchen werden noch durch Luftströme von 0,2 bis 0,4 mm Geschwindigkeit transportiert. Die in einem bewohnten Zimmer spontan auftretenden Luftströme genügen also in allen Fällen, um feinste keimhaltige schwebende Partikel weiterzutragen. (Was die Technik der Versuche angeht, bei denen diese bedeutungsvollen Ergebnisse ermittelt wurden, so sei hier so viel davon mitgeteilt, das Flüggé den in Betracht kommenden Untersuchungsflüssigkeiten, aus denen sich die keimhaltigen Tröpfchen event. zu bilden hatten, bestimmte Bakterien zusetzte, welche in der Luft sonst nicht vorkommen, und die [in ihren Kolonien] ihrer Identität nach leicht erkennbar sind [speciell wurde *Bac. prodigiosus* verwendet]. Die in die Luft übergegangenen Tröpfchen wurden dann [an mehr oder weniger entfernter Stelle im Untersuchungsraum] auf geeigneten Nährböden aufgefangen, auf denen weiterhin die genannten leicht erkennbaren Kolonien aufgingen. Näheres über die Technik siehe bei Laschtschenko.²) Weitere Versuche auf diesem Gebiete, die von H. Buchner, Megele und Rapp³ angestellt wurden,

¹ Flüggé, Über Luftinfektion. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 179ff.

² Laschtschenko. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 127.

³ H. Buchner, Megele und Rapp. Arch. f. Hyg. Bd. 36. 1899. p. 235 ff. In der Arbeit wird darauf aufmerksam gemacht, dass bereits 1882 C. v. Nägeli und H. Buchner (Centr. f. d. med. Wiss. 1882. No. 29) die Bildung feinsten keimhaltiger Tröpfchen nachgewiesen haben, die beim Zerspringen kleiner Wasserhäutchen entstanden, welche ihrerseits an der Oberfläche von Sandboden sich bildeten, wenn dort keimhaltige Flüssigkeit zu raschem Versickern gebracht wurde.

haben dann ergeben, dass die Minimalgeschwindigkeit der Luftströme, die eben noch ausreicht, um feinste, aus Flüssigkeiten gebildete keimhaltige Partikelchen zu transportieren, verschieden gross ist je nach der Mikroorganismenart, um die es sich handelt. Für die sehr kleinen Zellen des *Bac. prodigiosus* (s. Taf. II, Fig. 10) wurde eine Grenzgeschwindigkeit von 0,1 mm pro Sekunde festgestellt, für die viel grösseren Zellen der Rosahefe eine solche von 1,3, für Bierhefe (siehe Taf. XV, Fig. 87) von 1,8 mm. Die genannten Autoren kommen hiernach zu dem Schlusse, dass die sogenannten keimhaltigen „Tröpfchen“ nichts anderes sind als die in Frage kommenden Bakterien- resp. Pilzzellen selbst.

Die für die Untersuchung der Luft auf Bakterien (resp. auf Keime überhaupt) angegebenen Methoden sind sehr zahlreich. Will man nur qualitative Aufschlüsse über die Keime haben, kommt es Einem nur darauf an, zu ermitteln, welchen Arten die in einer bestimmten Luft enthaltenen Keime angehören, so empfiehlt sich die zuerst von R. Koch¹ geübte „Absitzmethode“. Man bedeckt den Boden eines sterilisierten Glasschälchens mit geschmolzener Nährgelatine und lässt nach der Erstarrung der Gelatine das Schälchen offen an dem Orte stehen, dessen Luft man untersuchen will. Die Keime setzen sich dann auf der Gelatineoberfläche ab. Nach bestimmter Zeit wird dann das Schälchen geschlossen, und die Keime müssen sich nun oberflächlich auf der Gelatine entwickeln, sofern sie überhaupt fähig sind, auf diesem Nährboden und in Gegenwart des Luftsauerstoffs zu wachsen. Koch setzte die Schälchen auf den Grund eines cylinderförmigen Glasgefässes und mit diesem erst der Luft aus. Die Luft innerhalb des Cylinders ist von den äusseren Luftströmungen mehr oder weniger unabhängig, und so konnten wenigstens einigermaßen auch quantitativ vergleichbare Resultate zwischen den an verschiedenen Orten ausgeführten Untersuchungen erhalten werden. Als Nährboden fand Koch Weizeninfusgelatine am zweckmässigsten.

Eine Methode, welche bezüglich der Quantität der in einem bestimmten Luftvolumen enthaltenen Keime erheblich mehr leistete, wurde dann von W. Hesse² erfunden. Hesse saugt mittels eines Aspirators das zu untersuchende Luftquantum durch ein horizontal liegendes, c. 70 cm langes, 3,5 cm weites Glasrohr, dessen Innenwand mit Nährgelatine ausgekleidet ist. Die Keime setzen sich dabei aus der Luft auf der Gelatine ab. Naturgemäss muss die Geschwindigkeit des Luftstromes sich in gewissen Grenzen halten, weil sonst Keime

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 33.

² W. Hesse. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884.

aus der Röhre wieder austreten könnten, ohne sich auf der Gelatine abgesetzt zu haben.

Ein bequemerer und leistungsfähigerer Verfahren der quantitativen Luftuntersuchung auf Mikroorganismenkeime wurde dann von Petri¹ ausgearbeitet. Das Princip ist wohl das beste der überhaupt existierenden. Petri saugt die Luft mit Hülfe einer Handluftpumpe, die einen in ihrem Volumen geeichten Cylinder besitzt und durch eine Kurbel in Bewegung gesetzt wird, durch ein Sandfilter, in welchem die Keime zurückgehalten werden. Das mit den Keimen beladene Filter wird in ein „Petrisches Schälchen“ (cf. oben p. 237) gebracht oder in mehrere solche Schälchen verteilt; der Sand wird dann mit geschmolzener Nährgelatine vermischt und gründlich darin verteilt. Die sich nach dem Erstarren der Gelatine entwickelnden Kolonien können dann gezählt und weiter untersucht werden. Der Sand hat eine Korngrösse von 0,25 bis 0,5 mm und wird vor der Verwendung ausgeglüht. Derselbe wird in zwei durch kleine Drahtnetze gestützten Schichten von je 3 cm Länge und 1,5 bis 1,8 cm Durchmesser in ein 8—9 cm langes Glasrohr eingebracht und in dieser Anordnung zum Filtrieren der Luft verwendet. Nicht mehr als 5—10 Liter Luft pro Minute werden durch das Filter gesaugt, so dass die Geschwindigkeit des Luftstromes im Filter 0,7 m pro Sekunde nicht übersteigt. Bei den einzelnen Bestimmungen werden 50—100 Liter Luft zur Untersuchung filtriert.²

Petri hat bei den zahlreichen Luftuntersuchungen, die er nach seiner Methode anstellte, und bei denen er stets Kontrolluntersuchungen nach der Absitzmethode unternahm, gefunden, dass bei der Filtrier-

¹ Petri. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 5—6; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1887.

² Bei der Ermittlung des Volumens der durch das Petrische Sandfilter gesaugten Luft hat man selbstverständlich die Tatsache zu berücksichtigen, dass die Luft in dem Apparate (in Folge des Widerstandes im Sandfilter) eine beträchtliche Verdünnung erfährt. Durch einfache Multiplikation des Inhalts des Pumpencylinders mit der Anzahl der Kolbenhübe lässt sich also das durchgesaugte Luftvolumen nicht feststellen. Aus diesem Grunde hat Petri eine Methode der Eichung angegeben, bei der er (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. p. 56, 46) eine Gasuhr zwischen Sandfilter und Saugpumpe einschaltet. Herr Geh.-Rt. Rubner machte mich darauf aufmerksam, dass diese Anordnung in so fern einen principiellen Fehler enthält, als die Gasuhr hier verdünnte Luft misst, das von der Gasuhr angegebene Volumen also nicht dem durchgesaugten Volumen (unter dem Atmosphärendruck stehender) Luft entspricht. Zur Eichung des Apparates ist es vielmehr nötig die Gasuhr vor dem Filter anzubringen; hinter dem Filter kommt dann die Saugvorrichtung.

methode relativ mehr Pilzsporen, bei der Absatzmethode relativ mehr Bakterienkeime gefunden werden. Jedenfalls ist hierfür das verschiedene specifische Gewicht der Keime verantwortlich zu machen. Die Pilzsporen sind nämlich sehr leicht, die bakterientragenden Stäubchen specifisch viel schwerer; die letzteren werden sich also leichter zu Boden senken als die ersteren. Ein weiterer interessanter Befund, der sich aus den Petrischen Versuchen ergeben hat, ist der, dass die an einem und demselben Stäubchen anklebenden Bakterienkeime relativ selten verschiedenen Arten zugehören. Mehr als drei Species entwickelten sich niemals an der Absatzstelle eines einzelnen Luftstäubchens.

Durch Ficker¹ ist das Petrische Luftuntersuchungsverfahren in verschiedener Hinsicht modificiert resp. verbessert worden. Zunächst nimmt Ficker statt des Sandes kleine Glaskörnchen (von bestimmter Grösse) als Filtermaterial. Wird nach dem Durchsaugen der Luft dieses Filtermaterial in Gelatine hineingebracht, so ist das Erkennen der weiterhin sich entwickelnden Kolonien hier ein viel leichteres als auf den mit dem (so viel weniger durchsichtigen) Sand beschickten Gelatineplatten. Eine weitere Verbesserung des ursprünglichen Verfahrens betrifft die Art und Weise, wie das Filtermaterial disponiert ist. Ficker fand nämlich, dass die relativ grossen Lücken, die sich zwischen dem Filtermaterial und der Glasröhrenwand des Petrischen Filters finden, und die in ihrer Kontinuität Gassen und Rinnen bilden, den keimhaltigen Stäubchen freien Durchtritt gestatten, und dass also diese periphersten Teile des Filters eine gewisse Insuffizienz des Filters bedingen. Um diesem Übelstand zu begegnen, konstruierte Ficker ein anderes Filterformat. Bei demselben wird der Luftstrom nach der Passage durch ein kurzes Glasrohr aus dem letzteren direkt mitten in die Masse des Filtermaterials (d. h. der Glaskörnchen) hineingeleitet; das Filtermaterial umschliesst also das zuführende Glasrohr von allen Seiten, das zu filtrierende Luftquantum wird in seiner ganzen Quantität gezwungen, das Filtermaterial zu passieren.² Nach den vergleichenden Untersuchungen Fickers schlüpfen bei der Petrischen Anordnung des Filters c. 4⁰/₀ der Keime durch das Filter hindurch, bei der neuen Anordnung nur c. 0,3⁰/₀.

In Frankreich bedient man sich für Luftuntersuchungen immer noch des (früher allgemein üblichen) flüssigen Nährbodens. Miquel,

¹ Ficker, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 33 ff.

² Die zu den Fickerschen Filtern gehörigen Glasröhren sind zu beziehen von Greiner & Friedrichs in Stützerbach (Thüringen).

welcher im Observatorium des Montsouris zu Paris fortlaufende Luftuntersuchungen anstellt, saugt den Luftstrom durch sterilisiertes Wasser und verteilt nachher das mit den Keimen beladene Wasser zu gleichen Portionen in eine grössere Anzahl von Gefässen mit steriler Bouillon. Von diesen muss dann mindestens ein Drittel ohne Entwicklung von Organismen bleiben, d. h. sich als keimfrei herausstellen. Man darf dann annehmen, dass in den Gefässen, in denen Entwicklung zu Stande kommt, diese nur von einem einzigen Keime ausging, und hat damit die Anzahl der in der durchgesaugten Menge Luft enthalten gewesenen Keime.

Die Mikroorganismen, welche bei Luftuntersuchungen gefunden werden, sind erstens die verschiedenartigsten Schimmelpilze, ferner eine Anzahl Hefen, endlich Bakterien. Die Mehrzahl der Bakterienkeime gehört den Mikrokokken an; speciell finden sich ganz regelmässig eine Anzahl Sarcinearten. Die Kolonien verflüssigen ihrer grossen Mehrzahl nach die Gelatine nicht. Viele chromogene Arten (cf. p. 89) finden sich. Welz¹ hat eine grössere Reihe von Mikroorganismenarten, die er in der Luft (in Freiburg) fand, übersichtlich, in Tabellenform beschrieben. Ebenso hat Dyar² die genaue Beschreibung einer grösseren Anzahl Bakterienarten aus der Luft der Stadt New-York geliefert.

Im Allgemeinen zeigen die auf den Luftplatten sich entwickelnden Bakterienkolonien ein sehr langsames Wachstum, offenbar aus dem Grunde, weil die an den Luftstäubchen angetrockneten Bakterienzellen, aus denen die Kolonien hervorgehen, gewöhnlich bereits längere Zeit der Lebenstätigkeit entzogen waren und die zu einer kräftigen Vermehrung notwendige Energie erst wieder gewinnen müssen.

Je mehr Staub in der Luft enthalten ist, desto mehr Keime findet man bei der Untersuchung. „Im Freien werden sehr verschiedene Mengen von Luftkeimen gefunden; im Mittel in 1 cbm Luft 500—1000 Keime, darunter 100—200 Bakterien, der Rest Schimmelpilze; manchmal erheblich mehr und auch relativ mehr Bakterien“ (Flügge³). — Über den Keimgehalt der feinsten Staubpartikelchen („Sonnenstäubchen“) in der Luft geben Untersuchungen von Macfadyen und Lunt⁴ Aufschluss. Die Autoren fanden in 1 ccm Londoner Luft im Durch-

¹ Welz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1891.

² Dyar. Annals New York Acad. Sci., VIII., May 1895. p. 322. (Beschreibung von 24 Mikrokokken- und 44 Bacillenarten.)

³ Flügge, Grundriss der Hygiene. 4. Aufl. Leipzig. 1902. p. 167.

⁴ Macfadyen und Lunt. Autorreferat im Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. 1898. p. 795.

schnitt 300 000—500 000 Staubpartikelchen¹; im Freien kam auf durchschnittlich 38 Millionen, im Zimmer auf 184 Millionen solcher Staubteilchen eine einzige entwicklungsfähige Bakterienzelle. — Fast keimfrei oder auch vollständig keimfrei hat sich die Luft draussen auf hoher See in weiter Entfernung vom Lande erwiesen (B. Fischer²). Auch auf den Spitzen schneebedeckter Berge ist die Luft sehr arm an Keimen.

Erwähnt sei hier, dass sich auch im Innern von Hagelkörnern — neben sehr feinem Staub — Bakterienkeime finden.³

Die meisten in der Luft gefundenen Bakterienkeime gehören saprophytischen Arten an; es sind aber hier und da auch pathogene Keime gefunden worden.⁴ Der wichtigste Befund, welcher hierher gehört, ist — streng genommen — gar nicht bei Luftuntersuchungen erhoben worden, sondern bei der Untersuchung des aus der Luft abgelagerten Staubes: der Befund von Tuberkelbacillen im Staub. Systematische Untersuchungen über diesen Punkt hat zuerst Cornet angestellt. (Vergl. hinten das Kapitel „Tuberkelbacillus“.)

b. Wasseruntersuchung.

Um den Bakteriengehalt eines bestimmten Wassers festzustellen, verfährt man nach Kochs⁵ ursprünglichem Vorgang so, dass man eine bestimmte Menge des Wassers (gewöhnlich nimmt man 1 ccm oder $\frac{1}{2}$ ccm oder auch [zur gegenseitigen Kontrolle der Versuche] beides) mit sterilisierter Pipette in ein Röhrchen mit geschmolzener Nährgelatine einträgt, darin verteilt und die Gelatine dann auf eine sterile Platte ausgiesst. Nach dem Erstarren der Gelatine entwickeln sich dann die eingesäeten Keime in isolierten Kolonien, deren Anzahl in der weiterhin zu besprechenden Weise festgestellt werden kann. Ist das zu

¹ Ermittelt mit Hülfe des Aitkinschen Apparates, welcher durch Nebelbildung die Stäubchen sichtbar macht. Näheres über den Apparat siehe bei K. B. Lehmann (Die Methoden der praktischen Hygiene. 2. Aufl. Wiesbaden. 1901. p. 155).

² B. Fischer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 450, 451.

³ Vergl. hierüber Belli (Hyg. Rundschau. 1901. p. 1181 ff.). B. wusch die Hagelkörner (Padua, Juli 1901) zunächst in heissem Wasser ab und konnte dann in 1 ccm des Schmelzwassers der Körner 140 Bakterienkeime feststellen. In der Arbeit findet sich auch die Literatur der Bakteriologie des Hagels angegeben.

⁴ Vergl. hierüber z. B. die Mitteilung von Fr. Concornotti (Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 492 ff.).

⁵ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 36.

untersuchende Wasser sehr reich an entwicklungsfähigen Keimen — es pflegt um so mehr Keime zu enthalten, je reicher es an organischem (zersetzlichem) Material ist —, so ist es zur Erzielung brauchbarer Kulturplatten notwendig, das Wasser auf das 10—20fache Volumen oder auch noch höher (Kanalwässer z. B. zweckmässig auf das 5000- bis 10 000fache) mit sterilisiertem Wasser zu verdünnen. (Es ist hier auf Folgendes aufmerksam zu machen: Stellt man von einem bestimmten sehr keimreichen Wasser eine Reihe Verdünnungen verschieden hohen Grades her, und legt man von den verschiedenen Verdünnungen Kulturplatten an, so sieht man in den von den höheren Verdünnungen angestellten Kulturen verhältnismässig — d. h. auf eine und dieselbe Quantität des ursprünglichen Wassers bezogen — mehr Kolonien zur Entwicklung kommen als in den von schwächeren Verdünnungen hergestellten.¹⁾)

Die zur Abmessung des Wassers zu verwendenden Pipetten sind zweckmässig mit Einteilung in $\frac{1}{10}$ ccm versehen. Sie werden vor dem Gebrauche in geeignet gestalteten kupfernen Büchsen mit übergreifendem Deckel („Pipettentaschen“) oder grösseren, reagensglasähnlich geformten Glasgefässen mit Watteverschluss durch Erhitzung im Trockenschrank sterilisiert (vergl. p. 221).

Die Nährgelatine muss zum Zwecke der Wasseruntersuchung eine bestimmte chemische Reaktion besitzen; denn es hat sich gezeigt, dass Nährgelatinen, welche in dieser Beziehung unter einander differieren, aus einem bestimmten Volumen eines und desselben Wassers verschieden viele Kolonien aufgehen lassen. Am günstigsten für die Entwicklung der Wasserbakterien hat sich im Allgemeinen eine Nährgelatine erwiesen, welche einen Gehalt von etwa 0,15% Natriumkarbonat (dem neutralen Nährboden zugesetzt) hat. Mit einer solchen Nährgelatine erhält man im Allgemeinen das Maximum an Kolonien aus einer bestimmten Wasserprobe (vergl. Reinsch²⁾).

Dementsprechend hat das Kaiserliche Gesundheitsamt zu Berlin für Wasseruntersuchungen eine Nährgelatine von folgender Zusammensetzung empfohlen³⁾:

Wasser, in welchem gelöst werden:

Liebigs Fleischextrakt .	1 0/0,
Pepton Witte	1 0/0,
Kochsalz	$\frac{1}{2}$ 0/0,
Gelatine	10 0/0.

¹⁾ Vergl. Ruata. Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1903. p. 290.

²⁾ Reinsch. Centr. f. Bakt. Bd. 10. 1891. No. 13; Bd. 16. 1894. p. 883.

³⁾ Veröffentl. d. Kais. Ges.-Amtes. 1899. p. 108.

Die bestimmte chemische Reaktion wird auf die Weise erhalten, dass die Lösung zunächst mit einer 5 proc. Lösung von Natriumhydrat neutralisiert wird (von der Natronlauge wird so viel zugefügt, bis die Flüssigkeit auf glattes, blauviolett, aus Postpapier hergestelltes Lakmuspapier in derselben Weise reagiert wie ausgekochtes destilliertes Wasser); nach Einstellung dieses Lakmusneutralpunktes wird dann auf 1 Liter Gelatine 1,5 g krystallisiertes Natriumkarbonat zugefügt.

Verschiedene Wässer scheinen sich jedoch bezüglich des Optimums der chemischen Reaktion etwas verschieden zu verhalten.¹ Auch bezüglich der übrigen Zusammensetzung des Nährbodens sind die Ansprüche verschieden. So findet z. B. B. Fischer², dass manche Meeresbakterien erheblich besser als auf den gewöhnlichen Nährböden auf solchen Nährböden wachsen, die mit Seewasser hergestellt sind. Zur Bereitung des Fleischwassers, als Konstituens der Nährböden, gebraucht Fischer hier kein Rindfleisch, sondern das Fleisch frischer Seefische, z. B. grüner Heringe. Pakes³ will zur Bereitung der Nährgelatine möglichst ein Wasser verwendet wissen, welches dieselben Mineralbestandteile enthält wie das zu untersuchende. de M. Gage und Adams⁴ finden, dass man bei Wasseruntersuchungen *ceteris paribus* die meisten Kolonien auf den angestellten Kulturplatten dann zur Entwicklung kommen sieht, wenn die benutzten Nährböden mit demselben Wasser hergestellt sind, welches zur Untersuchung gelangt; werden Agarnährböden benutzt (vergl. weiter unten), so waschen die Autoren die in dem zur Nährbodenbereitung zu verwendenden Rohagar vorhandenen Salze zunächst aus.

Ausser der Beschaffenheit des Nährbodens kommt für das Resultat der Kultur selbstverständlich auch die Temperatur in Betracht, bei welcher die Platten gehalten werden, sowie die Zeitdauer der Kultivierung. Man hat sich gewöhnt, bei der Prüfung von Trinkwässern auf die Zahl der in ihnen vorhandenen entwicklungsfähigen Keime bei der Verwendung von Gelatinenährböden eine Züchtungstemperatur von 22° C. und eine Züchtungsdauer von 48 Stunden als normale zu betrachten.

Hesse und Niedner⁵ sind dafür eingetreten, an Stelle des

¹ cf. Reinsch. l. c.

² B. Fischer, Die Bakterien des Meeres nach den Untersuchungen der Plankton-Expedition etc. Kiel und Leipzig. 1894. p. 10; auch Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 659. (Orig.-Mitt.)

³ Pakes. Centr. f. Bakt. II. Bd. 7. 1901. p. 391.

⁴ de M. Gage and Adams. Journ. of infectious diseases. vol. 1. 1904. p. 376.

⁵ Hesse und Niedner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. p. 454 ff.

Gelatinenährbodens für Wasseruntersuchungen ganz allgemein Agar-nährboden zu verwenden; die Züchtung geschieht bei 20° C. Die Autoren empfehlen ein Nähragar von folgender Zusammensetzung:

1000 ccm dest. Wasser,
12,5 g Agar-Agar,
7,5 g Nährstoff Heyden.¹

Die Ansichten über den Wert der Verwendung des Agarnährbodens für die Zwecke der Wasseruntersuchung sind geteilt.²

Die wesentliche Vorbedingung für eine jede bakteriologische Wasseruntersuchung ist nun die einwandsfreie Entnahme des zu untersuchenden Wassers. Hat man das Wasser aus irgend einem Zapfhahn der Wasserleitung zu entnehmen, so ist das Verfahren ein sehr einfaches. Man würde zunächst den Hahn öffnen und das Wasser längere Zeit (stundenlang) ablaufen lassen, damit diejenige Partie des Wassers, welche vorher event. in dem Rohrsystem stagniert hat, sicher entfernt ist, wenn man zur Probeentnahme schreitet; denn solche Partien des Wassers, die längere Zeit im Rohrsystem (ebenso in Reservoirs etc.) stagniert haben, enthalten fast stets mehr Keime, als das betreffende Wasser sonst beherbergt. Zur Probeentnahme bedient man sich steriler Glasgefäße (Reagensgläser oder Erlenmeyer-scher Kölbchen), die mit sterilem Watteverschluss versehen sind. Man bereitet diese Gefäße in derselben Weise vor, wie es oben (p. 192) für die Reagensgläser angegeben ist, die, mit Watteverschluss versehen, im Trockenschrank sterilisiert werden. Am Ort der Entnahme entfernt man den Wattepfropf und lässt eine Quantität des zu untersuchenden Wassers in das Gefäß einlaufen. Nachdem man event. dieses Wasser wieder ausgegossen und durch neues ersetzt hat, und nachdem man dies mehrmals wiederholt hat, verschliesst man das Gefäß mit dem zugehörigen Wattepfropf und bringt es so schnell als möglich in das Laboratorium (welches man sich event. an Ort und Stelle improvisiert). Die entnommenen Proben sollen möglichst sofort in der oben (p. 270) angegebenen Weise zur Einsaat in Gelatine kommen. Das Letztere soll jedenfalls spätestens einige Stunden nach der Entnahme geschehen, weil die veränderten Bedingungen eine Veränderung des Bakteriengehaltes sowohl hinsichtlich der absoluten Quantität der Keime wie hinsichtlich der relativen Menge der verschiedenartigen Keime zur Folge haben. (Auch die behufs Konservierung bei längerem Transporte

¹ Eine neutral reagierende, in Wasser lösliche Albumose, hergestellt von der „Chemischen Fabrik von Heyden, Akt.-Ges.“, Radebeul bei Dresden.

² Vergl. P. Müller. Arch. f. Hyg. Bd. 38. 1900. p. 350 ff.; Hesse und Niedner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903.

vielfach geübte Verpackung der entnommenen Proben in Eis konserviert den Bakteriengehalt nicht zuverlässig; wie Untersuchungen von Jordan und Irons¹ gezeigt haben, kann in solchen Proben im Verlaufe von 24 Stunden sowohl eine Abnahme wie auch eine Zunahme der Keimzahl eintreten). Aus dem Vorstehenden erhellt, dass die bakteriologische Untersuchung von Wasserproben, wenigstens was die Ermittlung der Keimzahl angeht, einwandfreie Resultate nur dann ergeben kann, wenn die Kulturplatten spätestens einige Stunden nach der Entnahme der Proben angelegt werden; die Untersuchung von Proben, die nach der Entnahme erst längere Zeit transportiert wurden (Versendung an eine Untersuchungsstelle etc.), gestattet zuverlässige Schlüsse auf den Zustand des Wassers, wie er bei der Entnahme war, nicht.

Unmittelbar vor der Einsaat in die Gelatine ist das zu untersuchende Wasser umzuschütteln, damit etwa zu Boden gegangene Keime aufgerührt werden und eine gleichmässige Verteilung der Keime in der Probe erzielt wird.

Häufig liegen die Verhältnisse bezüglich der Wasserentnahme nicht so bequem und einfach wie bei dem oben supponierten Falle des Zapfhahns. Wenn es z. B. darauf ankommt, Wasser aus einem Brunnenkessel zu entnehmen, in welchem man nicht bis zur Oberfläche des Wassers hinuntersteigen kann, oder wenn es darauf ankommt, aus einem neu erbohrten Röhrenbrunnen Proben zu entnehmen, oder wenn gar die Aufgabe vorliegt, das in bestimmter Tiefe eines Flusses oder Sees oder des Meeres befindliche Wasser zu Tage zu bringen, um es bakteriologisch zu untersuchen, so sind die notwendigen Manipulationen schwieriger. Unter allen Umständen ist immer in erster Linie in Betracht zu ziehen, dass es notwendig ist, das zu untersuchende Material ohne irgend welche fremden Beimengungen, speciell ohne jede von anderswoher stammende bakterielle Verunreinigung zu erhalten. Haben wir einen Brunnenkessel vor uns, der von oben zu öffnen ist, so würden wir — wie bei der Entnahme von jeder freien Wasseroberfläche — derartige Verunreinigungen noch am leichtesten vermeiden können; wir würden z. B. so verfahren können, dass wir ein sauberes emailliertes Blechgefäß (Krug, Kanne) aus der Küche, welches wir mehrmals mit heissem Wasser haben ausspülen lassen, an einem starken Bindfaden befestigen, um es in den Brunnen hinunter zu lassen. Nach der Füllung würden wir es heraufziehen, den Inhalt wieder in den Brunnen zurückgiessen und dies so mehrmals

¹ Jordan and Irons. Transact. of the Amer. publ. health assoc. vol. 25. 1900.

wiederholen. Endlich würden wir aus dem gefüllten Gefässe eine kleine Quantität in unser sterilisiertes Glaskölbchen oder Reagensröhrchen giessen, um diese Probe dann zu untersuchen.

Sehr viel schwieriger gestaltet sich die einwandsfreie Probenentnahme aus einem frisch — z. B. zum Zwecke einer neu anzulegenden Wasserversorgung — gebohrten Röhrenbrunnen. Wir werden weiter unten noch sehen, dass das originale Grundwasser unter normalen Verhältnissen keimfrei ist. Es kommt hier also Alles darauf an, auch die geringste bakterielle Verunreinigung bei der Probenentnahme auszuschliessen, damit man nicht zu falschen Schlüssen bezüglich der bakteriologischen Beschaffenheit des neuen Brunnenwassers kommt. Im Allgemeinen geht man in solchen Fällen so vor, dass man eine — möglichst kräftig wirkende — Pumpe aufstellt, welche den Brunnen mindestens eine Reihe von Stunden, besser eine Reihe von Tagen, abpumpt; die an den Wandungen des Brunnenrohres haftenden, das Resultat der Untersuchung event. beeinflussenden Verunreinigungen sollen auf diese Weise möglichst entfernt werden. Sehr häufig kommt man aber hiermit noch nicht zu einwandsfreien Resultaten. M. Neisser¹ hält es nach experimenteller Prüfung der Frage durchaus für notwendig, das gesamte Brunnenrohr zunächst (mit Hülfe von Dampf) zu sterilisieren; daran würde sich das Abpumpen grösserer Wassermengen schliessen, und man würde so in die Möglichkeit versetzt werden, wirklich originales Grundwasser aus der Tiefe ohne fremde Bakterienbeimengungen zur Untersuchung zu bekommen.

Was endlich die einwandsfreie Entnahme von Proben aus grösseren Wassertiefen betrifft, so sind hierfür stets besondere Apparate² nötig, die in das Wasser hinabgelassen werden und sich dann in beliebiger Tiefe mit dem Wasser füllen lassen. Ein zu diesem Zwecke vielfach benutztes Princip verwendet Glasgefässe, die durch vorheriges Auskochen oder in anderer Weise partiell luftleer gemacht sind und in ein Glasrohr ausmünden, welches mit feiner, zugeschmolzener Spitze versehen ist. Die Spitze wird dann (z. B. mit Hülfe eines hinabgelassenen Gewichtes) in beliebiger Tiefe abgebrochen, abgeschlagen („Abschlagapparate“) und so das Gefäss ohne Weiteres mit dem zu untersuchenden Wasser gefüllt.

¹ M. Neisser. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 301 ff.

² Vergl. hierüber z. B. Tiemann und Gärtner, Die chemische und mikroskopisch-bakteriologische Untersuchung des Wassers. 3. Aufl. Braunschweig. 1889. p. 31; Loeffler, Das Wasser und die Mikroorganismen. Handbuch der Hygiene, herausg. von Th. Weyl. Bd. 1. Jena 1896. p. 570; Schumacher. Gesundheitsingenieur. 1904. p. 418 ff.

Betrachten wir nun die in der oben (p. 270) geschilderten Weise von einem bestimmten Wasser angelegten Gelatineplattenkulturen: Die Feststellung der Anzahl der auf der Platte zur Entwicklung gekommenen Kolonien geschieht am besten mit Hülfe eines zu diesem Zwecke (von Wolffhügel) konstruierten Zählapparates. Der letztere besteht aus einer horizontalen schwarzen Tafel, auf welche die Kulturplatte aufgelegt wird. In einiger Entfernung darüber wird eine Glasscheibe gelegt, in welche ein Gitterwerk von gleich grossen Quadraten mit dem Diamanten eingerissen ist. Auf dieser Platte steht eine dreibeinige Loupe, durch die hindurch man zugleich das Gitterwerk und die Kolonien sieht. Man bestimmt nun für eine Reihe von Quadraten durch direkte Zählung die Anzahl der in jedem liegenden Kolonien, nimmt daraus das Mittel und multipliciert die gewonnene Zahl mit der Anzahl der Quadrate, die auf die ganze Platte kommen. Durch Mie¹ ist der Wolffhügelsche Apparat in sehr zweckmässiger Weise dahin modificiert worden, dass das Gitterwerk auf der unteren, schwarzen Tafel angebracht ist, und dass die obere Glasscheibe nur dazu benutzt wird, die Stehloupe zu tragen. Die Wirkung der Parallaxe, welche bei dem ursprünglichen Wolffhügelschen Apparate — in Folge der ziemlich bedeutenden Differenz der Entfernungen, die die Kulturplatte einerseits und die Messplatte andererseits vom Auge des Untersuchers haben — eine recht erhebliche war und gelegentlich zu mehr oder weniger fehlerhaften Auszählungen Veranlassung geben musste, ist bei dem Mieschen Apparate, der die Kultur- und die Messplatte nahe an einander bringt, auf ein Minimum reduziert. — Ist der vorstehend genannte Zählapparat für Kulturplatten im engeren Sinne bestimmt, so sind andererseits auch Zählvorrichtungen für Schälchenkulturen (p. 237) angegeben worden.²

Ist die Zahl der auf der Platte zur Entwicklung gekommenen Kolonien sehr gross, oder, was dasselbe sagt, liegen die Kolonien sehr dicht neben einander, so gelingt es häufig gar nicht, ihre Anzahl mit Hülfe der beschriebenen Zählapparate zu bestimmen. In solchen Fällen kann man die Zählung sehr bequem unter dem Mikroskope³ vornehmen. Zu dem Zwecke bestimmt man sich zunächst, unter Zuhülfenahme eines Objektmikrometers, für sein Instrument — und zwar für ein bestimmtes, schwaches System, für ein bestimmtes Okular und für eine bestimmte Tubuslänge — ein für alle Mal den

¹ Mie. Hyg. Rundschau. 1894. p. 294.

² cf. Lafar. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 331.

³ cf. Buchner, Longard und Riedlin. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. p. 3.

Flächeninhalt des Gesichtsfeldes. Man bringt dann die Kulturplatte unter diesen Bedingungen unter das Mikroskop und zählt eine grössere Reihe (20—40) beliebig ausgewählter Gesichtsfelder bezüglich der Kolonienzahl aus; selbstverständlich berücksichtigt man dabei jedesmal (unter Benutzung des groben Tubustriebes) die Gelatineschicht in ihrer gesamten Dicke. Aus der sich daraus ergebenden Durchschnittszahl und aus dem Verhältnis der Grösse der ganzen Gelatineplatte zur Grösse des einzelnen Gesichtsfeldes lässt sich dann leicht die Anzahl der Kolonien berechnen, welche auf die ganze Platte kommen.

Unter Umständen, nämlich wenn die Anzahl der Kolonien ganz ausserordentlich gross ist, führt auch dieses Verfahren noch nicht ohne Weiteres zum Ziele; es kommen dann nämlich so zahlreiche Kolonien auf jedes Gesichtsfeld, dass ihre direkte Auszählung unmöglich wird. Dann hilft man sich in der Weise, dass man jedesmal nur einen bestimmten, in seiner Ausdehnung vorher (mit Hülfe des Objektmikrometers) ausgemessenen, Teil des Gesichtsfeldes auszählt. Diesen Teil des Gesichtsfeldes grenzt man durch Linien ab, die auf einem Glasplättchen angebracht sind, welches auf das Diaphragma des Okulars gelegt wird. Bei der mikroskopischen Beobachtung sieht man die Linien dieses „Okular-Netzmikrometers“¹ gleichzeitig mit den mikroskopisch betrachteten Kolonien. Ausgezeichnet eignen sich für diesen Zweck auch die von Ehrlich angegebenen, in das Okular einzulegenden Blenden², welche (verschieden grosse) quadratische Öffnungen besitzen und das abzuzählende Gesichtsfeld ganz beliebig einzuschränken gestatten. Dass — namentlich bei dicht besäeten Platten — die mikroskopische Zählung im Allgemeinen richtigere Werte gibt als die Loupenzählung, hat M. Neisser³ nachgewiesen.

Bezüglich des Keimreichtums verschiedener Wässer macht Flügge⁴ folgende Angaben: „In der Regel beobachtet man in reinem Leitungs- und Quellwasser 2—50 Bakterien in 1 ccm, in reinen Pumpbrunnen 100—200—500, in filtriertem Flusswasser 50—200, in unfiltriertem Wasser rein gehaltener Flüsse 6000—20 000, in verunreinigten Brunnen bis zu 100 000, ebensoviel bei Störung des Filterbetriebes in Flusswasserleitungen; im Kanalwasser oder in stark verunreinigten Flussläufen 2—40 Millionen Bakterien in 1 ccm.“ In grossen Wasser-

¹ Die auf p. 92 genannten mikroskopischen Firmen führen derartige Instrumente.

² Von Carl Zeiss, Jena, zu beziehen.

³ M. Neisser. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 119ff.

⁴ Flügge, Grundriss d. Hyg. 3. Aufl. Leipzig. 1894. p. 192.

becken konstatierte Karlinski¹ eine Abnahme der Bakterienzahl nach der Tiefe zu. B. Fischer² konstatierte, dass der Grund des atlantischen Oceans in grossen Tiefen (4000—5000 m) ausserordentlich spärliche resp. gar keine Bakterien enthält; wenigstens konnten mit unseren Methoden keine Bakterien mit Sicherheit nachgewiesen werden. Der Grund für diese Erscheinung ist nach B. Fischer mit Wahrscheinlichkeit in der sehr niedrigen Temperatur (2—3 ° C.), die in diesen Tiefen herrscht, zu suchen. Auch die oberflächlichen Schichten des Wassers des atlantischen Oceans sind (nach Untersuchungen von Bassenge³) in der Regel keimarm bzw. gelegentlich keimfrei, während die mittleren (in 200—400 m Tiefe) zahlreiche Mikroorganismen enthalten. Der Grund für die Keimarmut der Oberflächenschichten wird in der bakterienschädigenden Wirkung des Sonnenlichtes vermutet. H. Buchner⁴ hat nämlich den Nachweis geführt, dass das Licht (namentlich das direkte Sonnenlicht) auf im Wasser suspendierte Bakterien einen gewaltig schädigenden Einfluss ausübt (cf. auch oben p. 71).

Selbstverständlich ist in hygienischer Beziehung die Frage, wie viele Keime in einem Kubikcentimeter eines bestimmten Wassers enthalten sind, von ganz untergeordneter Bedeutung gegenüber der Frage, welchen Arten die vorhandenen Keime angehören, speciell ob pathogene Keime in dem zu untersuchenden Wasser vorhanden sind oder nicht.

Die im Wasser vorkommenden Bakterien gehören meist der Gruppe der Bacillen, und zwar nichtsporenbildenden Arten, an. Vorwiegend kommen verflüssigende Arten zur Entwicklung. Man nennt die Bakterien, welche sich mit Vorliebe im (Fluss-, See-, Meer-) Wasser aufzuhalten pflegen, „Wasserbakterien“. Pathogene Bedeutung kommt denselben nicht zu. Eine Reihe von Bacillenarten, die im Wasser regelmässig vorkommen, haben G. C. Frankland und P. F. Frankland⁵ beschrieben. Ebenso hat Tils⁶ eine grössere Reihe von Bakterienarten, die er im (Freiburger) Leitungswasser fand, über-

¹ Karlinski. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 7/8.

² B. Fischer. Die Bakterien des Meeres nach den Untersuchungen der Plankton-Expedition etc. Kiel und Leipzig. 1894. p. 51.

³ Bassenge. cf. B. Fischer. Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 615. (Besprechung von Untersuchungen aus dem Jahre 1893/94.)

⁴ Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. No. 25; Arch. f. Hyg. Bd. 17. 1893. p. 202.

⁵ G. C. Frankland und P. F. Frankland. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889.

⁶ Tils. Ebenda. Bd. 9. 1890.

sichtlich, in Tabellenform, beschrieben; eine ähnliche Zusammenstellung, betreffend das Leitungswasser der Stadt Buenos Aires, hat Fernandez¹ geliefert. Lustig² hat die in der Literatur zerstreuten Angaben über Wasserbakterien gesammelt und tabellarisch geordnet; ferner hat Migula³ eine Beschreibung der wichtigsten Wasserbakterien nach den Originaldiagnosen der Autoren geliefert. Genaue Anweisungen zur Bestimmung der Wasserbakterien haben Fuller und Johnson⁴ gegeben.

G. Michaelis⁵ hat in (Berliner) Brunnenwasser thermophile Bakterien (vergl. oben p. 33) nachzuweisen vermocht; er beschreibt vier Arten genauer; sämtlich sind es mit Eigenbewegung und Sporenbildung begabte Bacillenarten.

Was speciell die Bakterien des Meeres angeht, so hat B. Fischer⁶ seine eigenen und fremde Erfahrungen über dieses Gebiet im Zusammenhange dargestellt. Die im Meerwasser (siehe auch oben p. 272 und 278) vorkommenden Bakterienarten („Halibakterien“) zeigen nach B. Fischer⁷ sämtlich Eigenbewegung; regelmässig kommen bei den einzelnen Arten schraubig gekrümmte Formen vor (Ähnlichkeit mit Kommabacillen); nach der Gramschen Methode (cf. p. 171 ff.) sind die Meeresbakterien nicht färbbar; viele von ihnen wachsen schon bei 0° C. Über denitrifizierende Bakterien im Meerwasser siehe Baur⁸; Gran fand im Meere Bakterien („Bacillus gelaticus“), die die Fähigkeit haben, durch ein von ihnen gebildetes Enzym den Agarnährboden zu verflüssigen (vergl. oben p. 76).

Pathogene Bakterienarten sind selten im Wasser gefunden worden. Die wichtigsten hierhergehörigen Befunde sind die Befunde von Cholera vibrios in verschiedenen Wässern bei Gelegenheit von Choleraepidemien. (Der erste derartige Befund stammt von R. Koch. Koch⁹ fand [1884] die Cholera vibrios in einem Tank in der Nähe

¹ Fernandez. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1902. p. 34 ff.

² Lustig, Diagnostik der Bakterien des Wassers. 2. Aufl. Jena und Turin. 1893. (128 Seiten.)

³ Migula, Kompendium der bakteriologischen Wasseruntersuchung etc. Wiesbaden. 1901.

⁴ Fuller and Johnson. Journ. of exper. med. vol. 4. 1899. p. 609.

⁵ Georg Michaelis. Arch. f. Hyg. Bd. 36. 1899. p. 285 ff.

⁶ B. Fischer, Die Bakterien des Meeres nach den Untersuchungen der Plankton-Expedition etc. Kiel und Leipzig. 1894.

⁷ B. Fischer. l. c. p. 67; auch Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 664, 665. (Orig.-Mitt.)

⁸ Baur. cf. Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. p. 537 (Untersuchungen aus dem zool. Inst. zu Kiel. 1901).

⁹ R. Kochs Bericht aus Calcutta vom 4. März 1884. — Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 222.

von Calcutta.) Ferner ist hier und da (mit grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit) der Typhusbacillus in dem Wasser durch Typhusdejectionen verunreinigter Brunnen bzw. Wasserläufe nachgewiesen worden. Auch der gelegentlich gelungene Nachweis einiger anderer pathogener Bakterienarten kommt hier in Frage.

Im Allgemeinen gehen pathogene Bakterien, die in gewöhnliches Wasser eingebracht werden, in kürzerer oder längerer Frist zu Grunde; sie werden von den Wasserbakterien überwuchert. Es scheint in dieser Beziehung die Temperatur des Wassers eine grosse Rolle zu spielen: höhere Temperatur (hohe Sommertemperatur) scheint begünstigend auf die Vermehrung pathogener Bakterien zu wirken.¹ Auch eine Zunahme des Kochsalzgehaltes im Wasser soll begünstigend auf die Vermehrung pathogener Bakterien (speciell der Cholera-vibrionen) wirken.² In sterilisiertem Wasser können sich pathogene Arten lange Zeit lebend erhalten.

Um im Einzelfalle die Frage zu entscheiden, ob in einem bestimmten vorliegenden Wasser pathogene Keime vorhanden sind oder nicht, ging man früher ausschliesslich so vor, dass man eine Quantität des Wassers mit Nährgelatine vermischte, zur Platte ausgoss, und dass man dann unter den entwickelten Kolonien auf pathogene (speciell Cholera- und Typhusbakterien) fahndete. Die Feststellung vereinzelter Kolonien pathogener Bakterien auf der Platte neben einer grossen Überzahl nicht pathogener Kolonien hat aber sehr grosse Schwierigkeiten, und nur in seltenen Fällen hat die Plattenaussaat zur Feststellung pathogener Keime in dem untersuchten Wasser geführt (siehe oben). Die sichere Beantwortung der Frage, ob ein bestimmtes Wasser pathogene Bakterien, und insbesondere auch die obengenannten Arten, enthält oder nicht, ist also mit Hülfe der geschilderten Methode kaum zu geben.

Was die Untersuchung speciell auf Cholera-bakterien angeht, so sind von verschiedenen Seiten Verbesserungen des Verfahrens der bakteriologischen Wasseruntersuchung angegeben worden, die darauf beruhen, dass man dem zu prüfenden Wasser zunächst bestimmte für das Wachstum der Cholera-bakterien günstige Zusätze gibt und es dann eine gewisse Zeit bei einer für die Cholera-bakterien sehr günstigen, für die Wasserbakterien weniger günstigen Temperatur stehen lässt. Man erzielt so bei dem Vorhandensein von Cholera-keimen in dem Wasser eine Vermehrung derselben; und eine dann folgende Platten-aussaat bietet viel mehr Chancen für das Auffinden der Cholera-keime.

¹ cf. Hueppe. Berl. klin. Wochenschr. 1893. p. 110.

² cf. Ebenda.

als es die Plattenaussaat des ursprünglichen Wassers getan hätte. (Vergl. hinten das Kapitel „Cholera vibrio“.)

Was die Frage des Nachweises des *Typhusbacillus* im Wasser betrifft, so haben die Forschungen der letzten Jahre auch hier wesentliche Verbesserungen in den Methoden gebracht (vergl. hinten unter „*Typhusbacillus*“).

Bei der Untersuchung von Wasserläufen, Brunnen etc. auf pathogene Bakterien hat man übrigens nicht nur das Wasser an sich, sondern auch den Bodenschlamm zu berücksichtigen.¹

Von der Tatsache ausgehend, dass Verunreinigungen eines Wassers besonders dann gesundheitliche Gefahren bieten können, wenn es sich um Verunreinigungen mit menschlichen (und tierischen) Abfallstoffen handelt, hat man sich bemüht, Methoden zu finden, die den Nachweis des Zutritts der letzteren, namentlich von Fäkalien zu dem Wasser, durch die Untersuchung einer geschöpften Wasserprobe ermöglichen. In den Fäces findet sich ganz konstant eine bestimmte Bakterienart: das *Bact. coli commune*; sie hat die Eigentümlichkeit, in Nährböden, denen bestimmte Zuckerarten, z. B. Traubenzucker, zugesetzt sind, den Zucker unter Säure- und Gasbildung zu vergären. Auf dieser Eigenschaft basiert eine bestimmte Methode, welche namentlich in Amerika zur Prüfung des Wassers auf die Anwesenheit des *Bact. coli* seit einigen Jahren vielfach angewendet wird: „colon test“. Die Methode ist ursprünglich von Th. Smith² angegeben: eine Reihe von Traubenzuckerbouillon enthaltenden Gärungskölbchen (cf. p. 204) wird mit dem Wasser (welches bei höheren Verunreinigungsgraden entsprechend verdünnt ist) geimpft, und zwar die verschiedenen Kölbchen mit verschiedenen Quantitäten des Wassers, dann für mehrere Tage in den Brutschrank gestellt; bei Anwesenheit von *Bact. coli* tritt lebhafte Gasentwicklung mit Säuerung der Nährlösung auf; zu beachten ist aber, worauf bereits Th. Smith aufmerksam machte, dass nicht allein das *Bact. coli commune*, sondern auch andere in Wasser gelegentlich vorkommende Bakterienarten die „Gasreaktion“ geben. Es ist also bei positivem Ausfall der letzteren die durch die Bakterienwucherung getrübe Nährlösung weiter bakteriologisch zu analysieren. Das geschieht zweckmässig³ durch Verimpfung auf Lakmus-Milchzucker-

¹ Vergl. Rubner. Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 14; E. Wernicke. Hyg. Rundschau. 1895. p. 740; Diatroptoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 286.

² Th. Smith. cf. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 494 ff.

³ Vergl. z. B. Winslow and Miss Hunnewell. Journ. of med. researches. vol. 8. 1902. p. 508 ff.

Agarplatten; das *Bact. coli* bewirkt hier in Folge der Säuerung (Vergärung des Milchzuckers) Rotfärbung des Nährbodens. Es wird also auf den entwickelten Platten nach rotgefärbten Kolonien gesucht; die letzteren werden abgestochen und zur weiteren Identifizierung des *Bact. coli* auf Beweglichkeit der Zellen, Fähigkeit der Indolproduktion etc. geprüft. (Über die für die Differenzierung in Frage kommenden Bakterienarten vergl. die citierten Arbeiten). Nach Ansicht der Autoren wächst die Menge der in einem Wasser sich findenden Zellen des *Bact. coli* — quantitativ annähernd nachzuweisen durch Benutzung von je 1 ccm der verschiedensten Verdünnungsgrade des Wassers für den colon test — mit seiner Fäkalverunreinigung. Diese Ansicht vertreten auch Petruschky und Pusch.¹ — Zu der geschilderten Methode möchte ich bemerken, dass ein negativer Ausfall der Gasreaktion nicht mit absoluter Sicherheit für das Fehlen gasbildender Bakterien in dem untersuchten Wasser sprechen kann, da es nie a priori auszuschliessen ist, dass einzelne vorhandene Zellen solcher Bakterien von anderen, konkurrierenden Arten in der Nährlösung überwuchert und unterdrückt werden. Das ist die schwache Seite solcher „Vorkulturen“ (vergl. auch hinten das Kapitel „Cholera vibrio“).

Levy und Bruns² haben (1899) empfohlen, bei Wasseruntersuchungen den üblichen bakteriologischen Methoden eine besondere „Pathogenitätsprüfung“ zuzugesellen; diese Prüfung, deren Prinzip bereits 1890 von Vaughan³ und 1893 von Blachstein⁴ angegeben wurde, beruht darauf, dass das Wasser zunächst, mit 1 % Pepton und 1 % Kochsalz (in steriler Lösung) versetzt, für 48 Stunden bei 37° C. aufgestellt wird, und dass dann mit der entstandenen (Misch-) Kultur Tiere geimpft werden (Meerschweinchen z. B. intraperitoneal mit 1—2 ccm). Hygienisch tadellose Wässer liessen bei den Versuchen von Levy und Bruns die Tiere am Leben, während bei eintretendem Tode aus den Kadavern sich entweder *Bact. coli* oder der Proteusgruppe (vergl. Teil B) angehörende Bakterien herauszüchten liessen. Für die Brauchbarkeit der Methode ist auch K. Wolf⁵ eingetreten. Andererseits liegen auch gegenteilige Beurteilungen vor.⁶

Dass ganz im Allgemeinen der negative Ausfall der Prüfung

¹ Petruschky und Pusch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 305.

² Levy und Bruns. Arch. f. Hyg. Bd. 36. 1899. p. 178.

³ Vaughan. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 832.

⁴ Blachstein. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 689.

⁵ K. Wolf. Arb. a. d. Kgl. hyg. Inst. Dresden. Bd. 1. 1903. p. 302.

⁶ cf. z. B. Weissenfeld. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 78 ff.; B. Fischer und Flatau. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 338.

einer Wasserprobe, im Speciellen einer Trinkwasserprobe, auf die Anwesenheit pathogener Mikroorganismen noch nicht ohne Weiteres für die betreffende Wasserversorgungsanlage sprechen kann, liegt — ganz abgesehen von der oben betonten Schwierigkeit in dem Nachweise der pathogenen Bakterien — auf der Hand. Und dass auch aus der chemischen Untersuchung der Brunnenwässer ganz im Allgemeinen kein Schluss auf ihre hygienische Beschaffenheit abgeleitet werden kann, hat Flügge¹ (bei umfassenden Untersuchungen der Breslauer Grundwasserbrunnen) in überzeugender Weise dargetan.

Das Allerwesentlichste für die hygienische Begutachtung einer bestimmten Wasserversorgungsanlage ist die lokale Inspektion, die Besichtigung und sachverständige Untersuchung derselben. Durch diese Inspektion und Untersuchung der Anlage an Ort und Stelle kann häufig ohne Weiteres darüber entschieden werden, ob der in Betracht kommende Brunnen etc. verunreinigenden Einläufen von der Bodenoberfläche her ausgesetzt ist, oder ob die Art und Weise der Anlage solche Verunreinigungen ausschliesst. Hierdurch ist dann der wichtigste Schritt bezüglich der hygienischen Beurteilung getan.²

Wenn man nun nach der eigentlichen Bedeutung der bakteriologischen Untersuchung des Trinkwassers fragt, so liegt dieselbe also, wie gesagt, nicht darin, dass man aus dem Ausfall der an einer bestimmten Probe angestellten Prüfung hygienische Schlüsse ziehen könnte, sondern sie liegt auf anderen Gebieten.

Wenn es sich um die Neuanlage einer Wasserversorgung handelt, wenn es sich speciell darum handelt, ein grösseres Gemeinwesen mit einer centralen Wasserversorgung zu versehen, so stehen ganz im Allgemeinen für diesen Zweck zwei verschiedene Wege offen. Entweder man benutzt Grundwasser, oder man benutzt Oberflächenwasser.

Das Grundwasser, wie es durch Brunnen erschlossen wird, oder wie es in Form von Quellwasser spontan zu Tage tritt, ist (wir machten bereits darauf aufmerksam und werden weiterhin noch darauf zurückkommen) bei normalen Bodenverhältnissen (genügend feinporigem Boden) bakterienfrei. Es kommt aber nicht selten vor, dass von oberflächlichen Bodenverunreinigungen (Abortgruben etc.) her das Grund-

¹ Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 445 ff.

² Vergl. hierüber besonders auch: Flügge, Hygienische Beurteilung von Trink- und Nutzwasser. 20. Vers. d. Deutsch. Vereins f. öff. Gesundheitspfl. zu Stuttgart. September 1895. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Bd. 28. 1896. p. 210; ferner Gärtner. Festschrift zur 100 jähr. Stiftungsfeier d. med.-chir. Friedr. Wilh.-Inst. Berlin. 1895.

wasser verunreinigende, bakterienhaltige Zuflüsse erhält. Gewöhnlich wird der Zutritt solcher verunreinigenden Zuflüsse zum Grundwasser durch Fehler ermöglicht, die die Wassergewinnungsanlage (Brunnen) aufweist. Es kommt aber auch — namentlich bei zerklüftetem, mit Spalten durchsetztem Boden — vor, dass bei völlig regelrecht hergestellten Brunnenanlagen, die an und für sich fremde Zuflüsse zu dem Grundwasser unmöglich machen, das durch diese Brunnen geförderte Grundwasser sich durch derartige Beimischungen verunreinigt zeigt. Die letzteren stammen dann selbstverständlich von einer mehr oder weniger entfernten Stelle her. Bei der Neuanlage von Brunnen ist es nun ein hygienisches Gebot ersten Ranges, sich davon zu überzeugen, dass das in Betracht kommende Grundwasser rein, d. h. keimfrei ist. Hier entscheidet also die bakteriologische Untersuchung des Wassers, und zwar wesentlich die quantitative Prüfung. (Über die Methode der Entnahme der Untersuchungsproben siehe oben p. 275.)

Hat man aus irgend welchen Gründen Veranlassung, kein Grundwasser, sondern Oberflächenwasser (Fluss-, Seewasser) für die anzulegende Wasserversorgung zu nehmen, so hat man hier ein Wasser vor sich, welches schon an und für sich fast ausnahmslos reich an Mikroorganismen ist. Allerdings verhält sich in dieser Beziehung nicht ein Oberflächenwasser wie das andere. Ein Wasserlauf mit grossem Schiffsverkehr und mit zahlreichen Einläufen von Fabrikabwässern und Abwässern der Haushaltungen — auch temporäre Verunreinigungen kommen hier in Frage, wie sie durch Abspülung von verschmutzten Wohnstätten, gedüngten Bodenstellen etc., die am Wasserlauf gelegen sind, bei Gelegenheit von Niederschlägen geschehen¹ — wird unter allen Umständen bakteriell mehr oder weniger stark verunreinigt sein. Der Keimgehalt pro Kubikcentimeter kann hier in die Hunderttausende gehen. Fehlt der Schiffsverkehr, fehlen die Abwässereinläufe, so kann der Keimgehalt ein sehr niedriger werden. Jedenfalls enthält aber das Oberflächenwasser im Vergleich zu dem vorher besprochenen Grundwasser stets mehr oder weniger zahlreiche Keime; und zu Zeiten von Cholera- oder Typhusepidemien liegt die Gefahr ausserordentlich nahe, dass in dieses Wasser hinein die entsprechenden Krankheitskeime gelangen und dann gegebenenfalls durch die Wasserleitung überall hin verschleppt werden. Es muss also vom hygienischen Standpunkte durchaus gefordert werden, dass das für die Wasserversorgung bestimmte Oberflächenwasser zunächst von den in ihm eventuell vorhandenen Infektionskeimen befreit werde. Das kann aber

¹ Vergl. Kabrhel. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897. p. 67.

nur so geschehen, dass man die im Wasser vorhandenen Mikroorganismen überhaupt entfernt.

Das beste Mittel, Wasser von Mikroorganismen zu befreien, ist selbstverständlich das Kochen desselben resp. das Sterilisieren durch Erhitzung. Dies lässt sich aber nur im Kleinen ausführen. Apparate hierfür sind von W. v. Siemens, von Merke, von Rietschel & Henneberg u. A. angegeben.¹ Dieselben arbeiten dem Zwecke entsprechend.

Auch die Methoden, die eine Sterilisierung des Wassers auf chemischem Wege anstreben, sind — mit Ausnahme des Ozonverfahrens — bisher nur für den Kleinbetrieb verwandt worden. Es gehören u. a. hierher:

- 1) Das Verfahren von Traube², welches Chlorkalk verwendet und nach der Einwirkung das überschüssige Chlor durch Natriumsulfit entfernt. Das Verfahren ist durch Bassenge³, Lode⁴ und Ballner⁵ weiter ausgebildet worden.
- 2) Das Verfahren von Hünemann und Deiter⁶ (Verwendung von Natriumhypochlorit zur Abtötung der Bakterien).
- 3) Das Verfahren von Schumburg⁷ (Verwendung von freiem Brom).
- 4) Das Verfahren von Vaillard⁸, welcher freies Jod benutzt.
- 5) Das Verfahren von Girard und Bordas⁹ (Verwendung von Calciumpermanganat).

Alle diese Verfahren, welche den Zweck verfolgen, Wasser durch

¹ Vergl. Oesten, Wasserversorgung. Handbuch d. Hyg., herausg. v. Th. Weyl. Bd. 1. 1896. p. 496; Schüder und Proskauer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 627 ff.

² M. Traube. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 149.

³ Bassenge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 227.

⁴ Lode. Arch. f. Hyg. Bd. 24. 1895. p. 236; Hyg. Rundschau. 1899. p. 859 und 964.

⁵ Ballner. Arch. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 178.

⁶ Hünemann und Deiter. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 391 ff.

⁷ Schumburg. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 10 und 25; auch Plagge und Schumburg, Beiträge zur Frage der Trinkwasserversorgung. Veröff. a. d. Geb. d. Militär-Sanitätswesens. Heft 15. 1900. p. 27 ff.

⁸ Vaillard. cf. Obermaier (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 592).

⁹ Girard und Bordas. cf. Dupont (Annales d'hyg. publ. t. 34. 1895. p. 49).

bestimmte chemische Zusätze in kurzer Zeit keimfrei zu machen, scheinen nicht absolut sicher zu wirken. Wenigstens haben sie den mit schärferen Prüfungsmethoden (cf. oben p. 52 und 68) angestellten Nachprüfungen nicht Stand gehalten.¹

Über die Verwendung des Ozons zur Trinkwassersterilisierung haben wir bereits oben (p. 62) gesprochen. Das Verfahren findet seit einer Reihe von Jahren im Grossbetriebe Anwendung.

(Zur Desinfektion verseuchter Wasserleitungen hat, wie an dieser Stelle bemerkt sein mag, Flügge² 2 promill. Schwefelsäurelösung, mit der das Leitungsnetz angefüllt wird, und die längere Zeit darin stehen bleibt, verwendet; Tavel³ hat Kalkmilch, Hünemann⁴ gespannten Wasserdampf zu diesem Zwecke benutzt.)

Zur Brauchbarmachung von Oberflächenwasser für Genussszwecke im Grossen wird gegenwärtig in den meisten Fällen das Verfahren der Sandfiltration angewendet. Genaueres über dieses Verfahren findet man in den Arbeiten von Plagge und Proskauer⁵, C. Fraenkel und Piefke⁶, R. Koch⁷, Piefke⁸. Hier soll nur auf folgende für die Sandfiltration wichtigen Punkte aufmerksam gemacht werden: Das eigentlich Filtrierende in den Sandfiltern ist nicht der Sand selbst, sondern die Schlammdecke, welche sich durch Sedimentierung der in dem Wasser suspendierten Bestandteile auf der Sandoberfläche ansammelt. Es kommt darauf an, dass diese Schlammschicht sich zunächst regelrecht bildet. Nach ihrer Bildung kann die Filtration vor sich gehen. Die Filtrationsgeschwindigkeit soll gegen plötzliche Schwankungen und Unterbrechungen gesichert sein und über ein Maximum von 100 mm in der Stunde nicht hinausgehen. Die sich allmählich verdickende und damit dem Wasser immer mehr Widerstand bietende Schlammschicht soll zu rechter Zeit entfernt werden. Die Sandschicht soll stets mindestens 30 cm hoch bleiben. Jedes einzelne Filter eines Filterwerks soll mit einer Einrichtung versehen sein, die es gestattet,

¹ Vergl. Schüder (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 322; ebenda Bd. 39. 1902. p. 384); Engels (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 670; ebenda Bd. 32. 1902. p. 495); Obermaier (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 592 ff.).

² Flügge. cf. Bloch (Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Bd. 30. 1898. p. 262).

³ Tavel. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 171.

⁴ Hünemann. cf. Priefer (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 47).

⁵ Plagge und Proskauer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887.

⁶ C. Fraenkel und Piefke. Ebenda. Bd. 8. 1890.

⁷ R. Koch. Ebenda. Bd. 14. 1893.

⁸ Piefke. Ebenda. Bd. 16. 1894.

das filtrierte Wasser zu entnehmen, um es bakteriologisch auf seinen Keimgehalt zu untersuchen. Die Untersuchung hat möglichst oft zu geschehen. Es muss an jedem Filter eine Einrichtung vorhanden sein, die es ermöglicht, das ungenügend gereinigte Wasser zu entfernen, ohne dass es sich mit dem gut filtrierten Wasser mischt.

Bei der künstlichen Filtration des Wassers durch Sand werden übrigens nicht alle Keime, sondern nur der allergrösste Teil derselben aus dem Rohwasser entfernt, wie zuerst C. Fraenkel und Piefke¹ durch experimentelle Untersuchungen erwiesen haben. Andererseits steht es fest, dass die in dem filtrierten Wasser vorhandenen Keime zum allergrössten Teile nicht aus dem Rohwasser, sondern aus den unteren (Stein-, Kies- und Sand-) Schichten der Sandfilter stammen, welche sich im Laufe der Zeit mit Bakterienvegetationen überziehen. Diese „Filterbakterien“ sind harmlose Wasserbewohner ohne pathogene Bedeutung.

Von Götze² ist, namentlich für gewisse Zwecke (bei Reinigungen und Sandauffüllungen der Filter etc.), die doppelte Sandfiltration für centrale Wasserversorgungen empfohlen worden: das eine Filter dient als Vorfilter für das andere, das definitive Filter.

Für ein amerikanisches System der Schnellfiltration von Oberflächenwasser, die Reinigung des Wassers mit dem sog. „Jewell“-Filter, ist H. Bitter³ eingetreten. Das genannte System, welches in Amerika an vielen Orten praktische Verwendung findet und dort zuerst von Weston (1893) sowie von Fuller (1896/97) wissenschaftlich geprüft wurde⁴, und welches neuerdings auch in Alexandria (Ägypten) zur Reinigung des Nilwassers für Trinkzwecke eingeführt worden ist, beruht auf folgendem Princip: Dem Rohwasser wird ein bestimmter Chemikalienzusatz gegeben (dem Nilwasser in Alexandria pro Kubikmeter 22—25 g Aluminiumsulfat⁵); es wird hierdurch ein feiner Niederschlag erzeugt. Dann folgt Sedimentierung des Wassers in Absatzbassins, dann Sandfiltration; die sehr feinen in dem Wasser suspendierten Teilchen bilden hierbei sehr schnell die für die Filtra-

¹ C. Fraenkel und Piefke. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 1 ff.; Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Bd. 23. 1891.

² Götze. Arch. f. Hyg. Bd. 35. 1899. p. 227 ff.

³ H. Bitter. Abhandlung im Prospekt der „Jewell Export Filter Company“, 15 Broad street, New York, vom December 1902. Siehe auch die Globigische Besprechung in Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öff. San.-W. Bd. 27. 1904. p. 190.

⁴ Vergl. auch: Gesundheitsingenieur. 1900. p. 237 ff.

⁵ Mit wenigstens 21 % löslicher Tonerde.

tion erforderliche Schlammschicht auf der Sandoberfläche (vergl. oben p. 286). Die Filtrationsgeschwindigkeit darf nach dem citierten Berichte erheblich höher genommen werden als bei sonstigen Sandfiltern (in Alexandria 4000—5000 mm pro Stunde). Die Reinigung der Jewell-Sandfilter, welche in besonderen Behältern (tanks) untergebracht sind, geschieht maschinell 1—2 Mal täglich (durch Rückspülung).

KleinfILTER, d. h. Wasserfilter für den Hausgebrauch, sind im Allgemeinen nicht zu empfehlen. Wir kennen keine einzige Konstruktion, die für längere Zeit mit Sicherheit keimfreies Wasser fördert. Bezüglich der Art und Weise, wie die in dem filtrierten Wasser auftretenden Keime dahinein gelangen, ist sehr wichtig die Tatsache, dass ein *a priori*, d. h. zu Anfang der Benutzung, durchaus keimdichtes Filter — zu den hier in Betracht kommenden Filtern gehören die Pasteur-Chamberlandschen Filter, die Berkefeldfilter etc. (siehe oben p. 256) — gewöhnlich im Laufe der Benutzung, oft schon binnen wenigen Tagen, von Bakterien durchwachsen wird¹: die Bakterienzellen bilden Ansiedelungen in den Porenräumen des Filters, durchwuchern diese und gelangen so bald in das filtrierte Wasser hinein. Dabei braucht das Filter als solches von seiner Bakterien-dichtigkeit durchaus gar nichts einzubüssen: wird ein solches Filter wieder zweckmässig gereinigt und sterilisiert, so kann ein zunächst vollständig normal funktionierendes Filter wiedererhalten werden. Übrigens haben die verschiedenen Bakterienarten je nach der Grösse ihrer Zellen in verschiedenem Grade die Fähigkeit, die Wände der Filter zu passieren; v. Esmarch² fand z. B. eine bestimmte Art kleiner Spirillen („*Spirillum parvum*“), welche durch verschiedene Sorten von im Übrigen bakteriendichten Filtern sehr schnell hindurchging.

Die oben (p. 285—287) genannten Methoden, Wasser durch Erhitzung, auf chemischem Wege oder durch Filtration von den in ihm enthaltenen Bakterienkeimen zu befreien, können nun im einzelnen Falle der Praxis nur dadurch auf ihre Wirksamkeit geprüft werden, dass man das Wasser vor der Behandlung und nach derselben bakteriologisch, und zwar in erster Linie auf die Zahl der vorhandenen Keime hin, untersucht. Hier liegt also wiederum (vergl. oben p. 283, 284) ein Punkt, in welchem die bakteriologische Wasseruntersuchung von Bedeutung, ja, in welchem sie unumgänglich notwendig ist.

¹ Siehe hierüber E. v. Esmarch (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 566 ff.), welcher auch Mikrophotogramme nach gefärbten Dünnschliffen solcher Filter publiciert. — Dünnschliffe fertigen an: Voigt & Hochgesang, Mechanische Werkstatt, Göttingen.

² v. Esmarch. l. c. p. 564, 565.

Aber nicht nur für die Trinkwasserbeurteilung ist die bakteriologische Untersuchung, speciell die Zählung der vorhandenen lebensfähigen Keime, von Bedeutung, sondern auch in anderer Beziehung wird sie mit Vorteil verwendet. Wenn es sich z. B. darum handelt, den Reinheitsgrad eines Flusses an einer bestimmten Stelle seines Laufes zu ermitteln, so kommen hier (vgl. auch oben p. 281) in hygienischer Beziehung in erster Linie die organischen Beimengungen in Frage, wie sie mit städtischen Abfallstoffen etc. hier und da in den Fluss gelangen. Die quantitative Feststellung des Bakteriengehaltes des dem Flusse an einer bestimmten Stelle entnommenen Wassers ist nun unstreitig die schärfste Methode, die wir besitzen, um die Existenz organischer Verunreinigungen und ihres Grades festzustellen: je grösser nämlich die Verunreinigung mit organischer Substanz, desto höher ist im allgemeinen die Bakterienzahl pro Kubikcentimeter Wasser (vergl. oben p. 284). In der ausserordentlichen Schärfe dieser Bestimmungsmethode liegt allerdings auch ihr Fehler. Jede kleinste lokale Verunreinigung wird, sofern aus der betroffenen Stelle des Flusses die zu untersuchende Probe genommen wird, angezeigt; da man nun bei der quantitativen bakteriologischen Prüfung mit kleinsten Wassermengen, häufig mit einzelnen Tropfen oder sogar Bruchteilen davon, zu arbeiten gezwungen ist (vergl. oben p. 271), so wird es nur in seltenen Fällen angängig sein, aus dem bei der einzelnen Untersuchung erhaltenen Resultate auf den Zustand der untersuchten Flussstelle im allgemeinen Schlüsse zu ziehen.¹

Anhangsweise sei hier darauf aufmerksam gemacht, dass das Eis, welches bekanntlich in Getränken gelegentlich genossen wird und auch bei der Krankenbehandlung häufig zur innerlichen Darreichung gelangt, je nach seiner Herstammung mehr oder weniger zahlreiche Keime beher-

¹ Als Hilfsmethode für solche Feststellungen hat O. Spitta (Arch. f. Hyg. Bd. 38. 1900. p. 257) die Bestimmung der Grösse der Sauerstoffzehrung (d. h. der Abnahme der Quantität des im Wasser gelösten freien Sauerstoffs), die während einer bestimmten Zeit in der bei bestimmter Temperatur gehaltenen Wasserprobe eintritt, empfohlen. Die Sauerstoffzehrung im Wasser wird wesentlich durch Bakterientätigkeit bewirkt, welche bei der Zersetzung (Oxydierung) der vorhandenen verunreinigenden organischen Beimengungen statthat, und Spitta fand, dass die Grösse der Sauerstoffzehrung einen Massstab darstellt für die Menge der vorhandenen oxydierbaren Substanzen. Die Methode ist in ihrem praktischen Werte principiell u. a. dadurch der bakteriologischen überlegen, dass sie mit viel grösseren Wassermengen operiert, also Schlüsse aus dem Resultat der einzelnen Untersuchung auf den Gesamtzustand der untersuchten Flussstelle in viel höherem Masse gestattet.

bergen kann; diese Tatsache, auf welche zuerst C. Fraenkel¹ hingewiesen hat, spricht dafür, für Genusszwecke nur solches Eis zu verwenden, welches aus sterilisiertem Wasser bereitet ist, bzw. die Eisgewinnung sanitärer Überwachung zu unterstellen². Bei der Untersuchung von künstlich hergestelltem Eis, welches aus bakterienhaltigem Wasser bereitet war, fand Abba³, dass die zuerst gefrierenden (krystallklaren) Teile stets erheblich weniger Keime enthielten als die zuletzt gefrierenden (schneeigen).

Über die bakteriologischen Verhältnisse von Mineralwässern siehe die Arbeiten von Hochstetter⁴, von Morgenroth⁵, von v. Rigler⁶, sowie von Heim⁷. Bemerkt sei hier nur, dass in Mineralwässern, wie sie im Handel erscheinen, auch in solchen, die reich sind an freier Kohlensäure, oft ausserordentlich zahlreiche Keime angetroffen werden.

c. Bodenuntersuchung.

Um den Gehalt einer bestimmten Bodenprobe an Mikroorganismen zu ermitteln, verfährt man nach C. Fraenkel⁸, dem wir eine der besten Arbeiten über diesen Gegenstand verdanken, so, dass man eine abgemessene Quantität des Bodenmaterials⁹ in ein Reagensröhrchen mit geschmolzener Gelatine einfüllt, das Material dann gründlich in der Gelatine verteilt und die Gelatine nachher an den Wandungen des Röhrchens nach der Esmarchschen Methode (cf. p. 238) ausrollt. So behält man das gesamte Material innerhalb des Röhrchens, während beim Ausgiessen der Gelatine auf eine Platte etc. ein Teil der Keime, an Erdbröckelchen anhaftend, im Glase zurückbleiben würde, und das Resultat dadurch ein unsicheres werden würde. Fig. 27 auf Taf. V zeigt ein solches Röhrchen, welches mit Gartenerde beschickt wurde (cf. oben p. 239). C. Fraenkel hat ein besonderes, sinnreich ein-

¹ C. Fraenkel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 302 ff.

² Vergl. Gruber. Das Österr. Sanitätswesen. 1900. No. 23.

³ Abba. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 291 ff.

⁴ Hochstetter. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1887. p. 1 ff.

⁵ Morgenroth. Hyg. Rundschau. 1899. p. 176 ff.

⁶ v. Rigler. Ebenda. 1902. p. 473 ff.

⁷ Heim. Ebenda. 1905. p. 169 ff.

⁸ C. Fraenkel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887.

⁹ Zur Abmessung verwendet C. Fraenkel (l. c. p. 534) einen kleinen, behufs leichter Sterilisierbarkeit aus Platin konstruierten scharfen Löffel von ungefähr $\frac{1}{50}$ cem Inhalt, der mit dem Bodenmaterial gestrichen voll angefüllt wird.

gerichtetes Bohrinstrument¹ konstruiert, welches gestattet, Erdproben aus beliebiger Tiefe ohne jede Verunreinigung zur Untersuchung heraufzuholen.

Übrigens muss (wie bei Wasseruntersuchungen [p. 273]) auch bei Bodenuntersuchungen die Einsaat des Materials in die Gelatine möglichst bald nach seiner Entnahme aus dem Boden geschehen, da sonst in Folge der veränderten Bedingungen (veränderte Temperatur, veränderte Zusammensetzung der umgebenden Luft) eine unkontrollierbare Vermehrung einzelner Mikroorganismenarten in dem Materiale selbst stattfindet.

Bei den Bodenuntersuchungen hat sich nun ergeben, dass die oberen Schichten des Bodens überall, sowohl bei bebautem wie bei jungfräulichem Terrain, sehr keimreich sind. „Es finden sich im Durchschnitt selbst im sogenannten jungfräulichen, unbebauten Boden c. 100 000 Keime in 1 ccm Boden, oft noch erheblich mehr“ (Flügge)². Dieser Keimreichtum erleidet nach der Tiefe zu eine Abnahme; und zwar ist diese Abnahme eine allmähliche bis etwa zur Tiefe von $1\frac{1}{4}$ m. Dort wird die Abnahme plötzlich eine sehr rapide, so dass schon wenige Decimeter tiefer der Boden häufig völlig keimfrei angetroffen wird. Die Schicht des Grundwassers ist gewöhnlich vollständig keimfrei (cf. oben p. 275).

Die geschilderte Verteilung der Bakterienkeime im Boden ist so zu deuten, dass die Keime von aussen, durch die Luft oder mit Dungstoffen etc., auf die Oberfläche und in die obersten Schichten des Bodens gelangen, dass sie dann, event. nachdem in dem einen oder anderen Falle eine Vermehrung stattgefunden hat, mit dem in den Boden einsickernden Regen- etc. Wasser mehr in die Tiefe gespült werden. Während aber das Wasser seinen Weg durch den porösen Boden hindurch bis in das Grundwasser hinein weiter findet, bleiben die Bakterien als feste Teile zwischen den Partikelchen des Bodens hängen, so dass also, je nach der Bodenbeschaffenheit in wechselnder Tiefe, das Wasser der vorher beigemischten Bakterien entledigt ist. (Es findet hier dieselbe filtrierende Wirkung der Erdpartikelchen statt, wie wir sie bei den Sandfiltern der Wasserleitung [cf. oben p. 286] künstlich herstellen. Nur ist die natürliche filtrierende Wirkung des Bodens der filtrierenden Wirkung der künstlichen Sandfilter ganz ausserordentlich überlegen, und zwar einfach aus dem Grunde, weil die Filtrationsgeschwindigkeit im Boden eine so sehr viel langsamere ist als in den künstlichen Filtern.) Ein weiterer Grund für die Tat-

¹ C. Fraenkel. l. c. p. 535.

² Flügge, Grundriss d. Hyg. 5. Aufl. Leipzig. 1902. p. 193.

sache, dass die tieferen Bodenschichten so arm an Bakterien sind, liegt in dem Umstande, dass die Wachstumsbedingungen für die Bakterien in den tiefen Schichten im allgemeinen ungünstige sind (niedere Temperatur, Mangel an freiem Sauerstoff, Anwesenheit von Kohlensäure). — Mit Hilfe bestimmter, in ihren Kulturen leicht erkennbarer Bakterienarten, die sich gewöhnlich im Boden nicht finden, speciell des *Bac. prodigiosus* (s. Teil C), lässt sich die Filtrationskraft des natürlichen Bodens an einer bestimmten vorliegenden Stelle des Terrains künstlich prüfen: man bringt die bezügliche Bakterienart in Form einer in Wasser aufgeschwemmten Massenkultur auf die (während des Versuches feucht zu erhaltende) Bodenoberfläche oder in eine angelegte, eventuell bis in die Schicht des Grundwassers reichende Vertiefung im Boden etc. und stellt dann durch bakteriologische Untersuchung des Grundwassers zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Stellen der Umgebung fest, ob und in welcher Zeit die verwendete Bakterienart durch die in Frage kommende Strecke des Bodens hindurch mit der Grundwasserströmung verschleppt worden ist¹. Derartige Feststellungen können gelegentlich für die Beurteilung der Verhältnisse von Grundwasserwerken von Bedeutung sein.

Da das Grundwasser in der Regel keimfrei ist, so liefern im Allgemeinen die Röhrenbrunnen dann wirklich keimfreies Wasser, wenn das Rohr selbst frei von Keimen ist (vergl. oben p. 275). Durch einfaches Ausbürsten des Brunnenrohres (und nachfolgende Spülung durch Abpumpen) gelang es C. Fraenkel² in einem bestimmten Falle, das Brunnenwasser, welches vorher recht keimreich gewesen war, für eine Reihe von Tagen völlig steril zu machen. Die Kesselbrunnen (Schachtbrunnen), welche ihrer Konstruktion nach gewöhnlich Verunreinigungen von aussen fortgesetzt preisgegeben sind, lassen sich natürlich nicht in dieser Weise säubern.

Die im Boden vorkommenden Bakterienarten gehören meist zu den Bacillen; und zwar handelt es sich der Mehrzahl nach um solche Bacillenarten, die sehr widerstandsfähige Sporen bilden. (Fülles³ hat eine grössere Reihe von Bakterienarten, welche er im [Freiburger] Boden fand, übersichtlich, in Tabellenform, beschrieben.)

R. Koch⁴ fand bei seinen ersten orientierenden Untersuchungen

¹ Vergl. über diese Methode E. Pfuhr (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 549 ff.; ebenda Bd. 31. 1899. p. 497 ff.); Abba, Orlando und Rondelli (ebenda. Bd. 31. 1899. p. 66 ff.)

² C. Fraenkel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 41.

³ Fülles. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891.

⁴ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 35.

vorwiegend den *Heubacillus* und den „wurzelförmigen“ *Bacillus* in den oberflächlichen Bodenschichten. Beide sind nicht pathogen. Kolonien des „wurzelförmigen“ *Bacillus* sieht man übrigens auch in dem Taf. V, Fig. 27, dargestellten, mit Gartenerde angelegten Kulturröhrchen. Die Kolonien sind durch die feinen von ihrer Peripherie ausgehenden Ausläufer kenntlich. Den „wurzelförmigen“ *Bacillus*, auch „*Erdebacillus*“ genannt, findet man fast ausnahmslos in jeder Bodenprobe.

Unter den im Boden regelmässig vorkommenden Bakterienarten nehmen eine besondere Stellung diejenigen Arten ein, mit deren Lebensprocess Nitrifikationsvorgänge im Boden verbunden sind (*Nitrobakterien*; cf. oben p. 82). Genauer über diese Arten siehe hinten, Teil C.

Weiter kommen im Boden ganz regelmässig thermophile Bakterienarten vor. Diese Gruppe von Mikroorganismen, welche bereits oben (p. 33) erwähnt wurde, findet sich zwar auch sonst in der Natur sehr verbreitet; in den oberflächlichen Bodenschichten aber scheinen sich derartige Bakterien ganz besonders häufig zu finden. Es genügt z. B., eine kleine Quantität frischen Bodenmaterials auf die Oberfläche der gekochten Kartoffel zu bringen und die letztere in der feuchten Kammer 24 Stunden lang bei c. 56° C. zu halten, um ganz regelmässig eine üppige Wucherung thermophiler Bakterien zu bekommen. Meist handelt es sich hier um sporenbildende Bacillen. Pathogenität scheint den thermophilen Arten nicht zuzukommen. (Vergl. auch hinten Abschnitt C.)

Was das Vorkommen pathogener Bakterienarten im Boden angeht, so findet sich in den oberen Kulturschichten weit verbreitet der *Bacillus* des malignen Oedems vor (*R. Koch*¹). Derselbe wird in gedüngter Gartenerde fast stets gefunden. Hier kommt auch der *Tetanusbacillus* vor. Ferner findet sich hier der *Bac. enteritidis sporogenes* häufig (*Houston*²).

Im Übrigen gehen pathogene Bakterien, welche in den Boden eingebracht werden, in kürzerer oder längerer Frist zu Grunde.³

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 56.

² Houston. cf. Centr. f. Bakt. I. Bd. 25. 1899. p. 774.

³ cf. unter Anderem: C. Fraenkel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887 p. 579—581; E. v. Esmarch. Ebenda. Bd. 7. 1889; Petri. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 7. 1891; Lösener. Ebenda. Bd. 12. 1896. p. 448 ff.; E. Klein. Centr. f. Bakt. I. Bd. 25. 1899. p. 737. — Über die Möglichkeit des (forensischen) Nachweises bestimmter Infektionskrankheiten an Organen, die bereits

Bei der Verwesung (cf. p. 80) beerdigter Körperteile im Boden kommt es gelegentlich zu erheblichen Temperatursteigerungen im Innern der verwesenden (resp. faulenden) Organe, die besonders dann beträchtlich werden können, wenn es sich um Organe handelt, die von (gewissen) Infektionskrankheiten herkommen¹.

in Fäulnis übergegangen sind, siehe die Untersuchungen von V. Babes (Annales d'hyg. publ. 1899. Mars).

¹ cf. Schottelius. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. No. 9; Karlinski. Ebenda. Bd. 9. 1891. No. 13.

B. Die Bakterien als Krankheitserreger.

I.

Einleitendes.

Von einer ganzen Reihe von Bakterienarten hat man nachgewiesen, dass ihnen die Fähigkeit zukommt, in den lebenden tierischen Körper einzudringen und denselben zur Erkrankung zu bringen. Man hat sich das so vorzustellen, dass der lebende tierische Körper hierbei den Bakterien — wenigstens zunächst — in ähnlicher Weise zum Nährboden dient, wie dies sonst totes organisches Substrat tut. In beiden Fällen wachsen die Bakterien und vermehren sich auf Kosten des Nährbodens; in dem einen Falle wird das tote Nährmaterial dabei in bestimmter Weise verändert, in dem anderen Falle ist es die Substanz des lebenden Körpers, welche durch das Bakterienwachstum verändert wird. Ausser diesen mit der Vermehrungstätigkeit der Bakterien verbundenen direkten Veränderungen bezw. Schädigungen des lebenden Substrates spielen jedoch auch indirekte Schädigungen bei diesen Vorgängen eine Rolle: die den Körper angreifenden Bakterien werden durch seine Schutzeinrichtungen mehr oder weniger geschädigt, die Bakterienzellen sterben z. T. ab, und es treten hierbei giftige Körper — die während des Lebens der Zelle sehr fest an ihr hafteten (vergl. oben p. 88) — aus ihnen aus, die ihrerseits wieder den befallenen Organismus schädigen.¹ Die Veränderungen, welche der lebende Körper auf die eine oder die andere Weise bei diesen Processen erleidet, kommen in ihrer Gesamtheit als Erkrankung des Körpers zum Ausdruck; und man bezeichnet ganz im allgemeinen solche Krankheiten, die durch in die Körpersubstanz eingedrungene organische Keime hervorgerufen werden, als „Infektionskrankheiten“. Das Eindringen der Keime in den Organismus bezeichnet man als „Infektion“ desselben. Diese organischen Keime brauchen nicht stets Bakterien zu sein. Wir kennen auch andere, pflanzliche sowohl wie tierische, Mikroorganismen, welche

¹ Vergl. Radziewsky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 1 ff. (Arbeit aus dem R. Pfeifferschen Institut).

in analoger Weise krankhafte Veränderungen des tierischen Körpers veranlassen können.

Diejenigen Mikroorganismen, welchen derartige krankheits-erregende Eigenschaften zukommen, bezeichnet man als Parasiten gegenüber denjenigen, die auf totem organischen Material vegetieren, und die man Saprophyten¹ nennt. Die durch die parasitischen (pathogenen) Bakterien hervorgerufenen Krankheiten sind je nach den verschiedenen Bakterienarten verschieden, und jede hierher gehörige Infektionskrankheit hat ihren spezifischen Erreger. Ein jeder dieser Erreger vermag aber nur bei ganz bestimmten (je für die verschiedenen Bakterienarten verschiedenen) Tierspecies Erkrankung zu veranlassen, während die anderen Tierspecies durch ihn nicht beeinflusst werden: Für jede hierher gehörige Parasitenart existieren bestimmte „empfindliche“ Tierspecies.

Die nach der Einverleibung eines bestimmten Erregers in den Organismus eintretende Erkrankung kann eine verschiedene sein, je nachdem die befallenen Tiere verschiedenen empfindlichen Arten, oder sogar je nachdem sie verschiedenen Altersstufen einer und derselben Tierart angehören. Auch andere Bedingungen spielen hierbei eine Rolle, so z. B. der Ernährungszustand des Individuums bei der Infektion, ferner die äusseren Verhältnisse, unter denen das Tier nach der Infektion gehalten wird; von ausschlaggebender Bedeutung bezüglich des Verlaufs der Erkrankung ist bei jeder Infektion die Lage der Infektionspforte; dann ist es selbstverständlich stets von Wichtigkeit, in welcher Quantität das krankheitserregende Material in den Organismus eingeführt wird, und von welcher Qualität es ist (verschiedene Virulenz).

Es gibt unter den parasitischen Bakterienarten manche, die behufs ihrer Entwicklung des lebenden Organismus als Nährbodens durchaus bedürfen, die ausserhalb dieses lebenden Organismus in der Natur sonst nicht existieren können. Diese nennt man obligate (echte, strenge) Parasiten. Auf der anderen Seite gibt es parasitische Bakterienarten, welche gewöhnlich ein saprophytisches Da-

¹) Eine strenge Scheidung zwischen parasitischen und saprophytischen Bakterien ist allerdings nicht durchzuführen. Unter geeigneten Bedingungen (in geeigneter Quantität, an geeigneter Stelle) in den Organismus eingeführt vermögen manche Bakterien, die nach ihrem ganzen sonstigen Verhalten in der Natur als Saprophyten anzusprechen sind, sich in dem lebenden Körper zu vermehren und Schädigungen desselben zu veranlassen. (Vergl. z. B. hinten: *Bac. prodigiosus*; vergl. ferner Kisskalt. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47. 1904. p. 251 ff.). Siehe auch oben p. 30, Anm. 4.

sein führen, draussen in der Natur an geeigneter Stelle die Bedingungen für ihre Existenz finden, und die die Invasion des lebenden Organismus nur als gelegentlichen Abstecher betrachten, dessen sie zu ihrer Existenz durchaus nicht bedürfen. Diese Arten nennt man fakultative (gelegentliche) Parasiten. Zu dem Begriffe des Parasitismus gehört aber immer, dass die Bakterien nicht bloss auf oder in dem lebenden Organismus vegetieren, sondern dass sie von der Substanz des Organismus selbst ihre Existenz bestreiten, die lebende Substanz also verändern. So sind z. B. die Milliarden von Bakterien, die in dem Inhalte unseres Darmes stets gefunden werden, keine Parasiten, sondern Saprophyten; denn sie ernähren sich nicht von der lebenden Substanz unseres Darmes, sondern von dem toten Materiale, welches innerhalb desselben vorhanden ist. Würde der Fall eintreten, dass die in dem Darmlumen auf dem toten Materiale vegetierenden Bakterien giftige Stoffwechselprodukte bildeten, die, von den Organen der Darmwand aufgesogen, in den Körper überträten und denselben zur Erkrankung brächten, so würde man ebenfalls nicht von „Parasiten“, von einer „Infektion“, reden können, sondern man müsste einen derartigen Vorgang als „Intoxikation“ bezeichnen, veranlasst durch die Resorption bestimmter, durch saprophytische Bakterien im Darmkanal gebildeter chemischer Zersetzungsprodukte. Zu einer „Infektion“ gehört stets, dass die lebende Substanz des Körpers von den Mikroorganismen befallen wird, und dass die letzteren sich auf Kosten der lebenden Substanz vermehren.

Wenn wir nun bei einem bestimmten Krankheitsfalle Bakterien, oder ganz im Allgemeinen Mikroorganismen, im Körper aufgefunden haben, sind wir dann berechtigt, dieselben als Erreger der Krankheit anzusprechen? Durchaus noch nicht. Zu einem derartigen Urteile gehört mehr als der blosser Befund, womöglich der Befund in einzelnen Fällen der Krankheit. Zunächst ist der Nachweis zu führen, dass in allen Fällen der betreffenden Krankheit, die uns irgend zur Untersuchung zugänglich sind, der Befund wiederkehrt, dass wir es mit einem konstanten, nicht vereinzelt Befunde zu tun haben. Weiter darf sich dieser Befund bei keiner anderen Krankheit zeigen, er muss etwas für die untersuchte Krankheit Spezifisches darstellen.

Ist ein konstanter spezifischer Bakterienbefund oder überhaupt ein konstanter spezifischer Befund von Organismen bei einer bestimmten Krankheit festgestellt, so ist damit bereits ausserordentlich viel gewonnen. Es kann nicht oft genug darauf hingewiesen werden, dass dieser Punkt erst erledigt sein muss, ehe an irgend etwas Weiteres

gedacht werden kann. So konnte z. B. der (jetzt verlassene) aus der Luft von Malariagegenden gezüchtete „Malariabacillus“ von vornherein keine Aussicht auf definitive Anerkennung haben, weil im Körper des Malariakranken überhaupt niemals ein parasitierender Bacillus gefunden worden ist. Wenn man das Gebäude der Feststellung der Ätiologie einer bestimmten Infektionskrankheit aufrichten will, so darf man, wie uns die logische Art des Vorgehens R. Kochs eindringlich gelehrt hat, nicht mit dem Dach beginnen, sondern muss mit dem Fundamente den Anfang machen. Das Fundament aber ist der konstante Nachweis der Parasiten im erkrankten Körper, und zwar der mikroskopische Nachweis.

Wie man es anfängt, Bakterien mikroskopisch nachzuweisen, haben wir oben (p. 98 ff.) ausführlich erörtert. Es soll hier nur auf Täuschungen, denen man dabei event. ausgesetzt sein könnte, hingewiesen werden¹. Man wird sich zunächst hüten müssen, etwaige Farbstoffniederschläge (cf. oben p. 114), die sich im Präparate finden, für Bakterien zu halten. Die Beschränkung dieser Niederschläge auf die Oberfläche des Schnittes, die verschiedene Grösse und Gestalt derselben lässt hier Verwechselungen nicht leicht zu. Ebenso wird man sich hüten, die Körner der Mastzellen für Mikrokokken anzusprechen (cf. p. 153). Hat man wirklich Bakterien vor sich, so könnten dieselben aus den Farblösungen oder sonstigen benutzten Reagentien stammen. Sie könnten dahinein durch irgend welchen Zufall geraten sein, sich event. sogar darin vermehrt haben, um nachher auf dem in der Farblösung etc. behandelten Schnitt (ebenfalls oberflächlich) sich festzusetzen. Hat man diese Täuschungen vermieden, hat man wirklich Bakterien vor sich, die innerhalb des Schnittes liegen, so muss der Einwand ausgeschlossen werden, dass es sich event. um Fäulnisbakterien handeln könnte, welche post mortem in das Organ hineingelangt sind. „Jedesmal, wenn einzelne Bakterien nur in den oberflächlichen Schichten von Organen gefunden werden, ist zu vermuten, dass es sich um beginnende Fäulnis handelt“ (Koch²). Es ergibt sich hieraus die Regel, die Sektion zu untersuchender Leichen stets möglichst bald nach dem Tode vorzunehmen und die Organe möglichst sofort in Alkohol einzulegen (s. auch p. 301, Anm. 2).

Findet man aber die Bakterien im Innern von Organen in Lageverhältnissen, die nur während des Lebens zu Stande kommen

¹ cf. R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig. 1878. p. 37.

² R. Koch. Ebenda.

können. „oder ist gar der unverkennbare Einfluss der Mikroorganismen auf das von ihrer Invasion betroffene Gewebe, z. B. Nekrose der in einem gewissen Bereich gelegenen Zellen, Anhäufung von Rundzellen in der Nachbarschaft, Eindringen der fremden Organismen in die Zellen u. s. w. zu konstatieren, dann müssen solche Mikroorganismen als pathogen angesehen werden; mindestens müssen sie verdächtig erscheinen und zur weiteren Untersuchung und Aufklärung des Befundes auffordern“ (Koch¹).

Eine besondere Berücksichtigung verdienen die Oberflächen der äusseren Haut und der Schleimhäute, namentlich des Darmes², an denen normaler Weise harmlose Bakterien schmarotzen, die nicht für pathogene gehalten werden dürfen.

Übrigens werden wir uns mit dem Nachweise von „Sporen“ im Gewebe nie begnügen dürfen. Es liegt in der Natur der Sache, dass die im tierischen Körper sich vermehrenden Bakterien, hier also im speciellen die Bacillen, in ihren vegetativen Formen vorhanden sind. Das schliesst nicht aus, dass unter Umständen, speciell bei den anaëroben Bacillenarten, auch sporentragende Stäbchen gefunden werden können. Das isolierte Vorkommen von „Sporen“ im Gewebe aber, das übrigens einwandfrei mikroskopisch kaum nachzuweisen sein dürfte, ist bisher nicht beobachtet und auch wohl unmöglich; und ein solcher vermeintlicher Nachweis muss deshalb stets mit der grössten Reserve aufgenommen werden und darf jedenfalls nicht als Beweis für das Vorhandensein von Bakterien im Gewebe gelten.

Hat man die konstante Anwesenheit bestimmter Bakterienformen in allen Fällen einer bestimmten Krankheit sowie ihr Fehlen bei anderen Krankheiten mikroskopisch nachgewiesen, so kann man daran denken, die aufgefundenen Bakterien künstlich zu züchten. Zu diesem Zwecke müssen wir aus den von den Bakterien befallenen Organen Material entnehmen und dies unter möglichster Vermeidung von Verunreinigungen auf künstliche sterile Nährböden bringen. Man

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 2.

² Was den Darm angeht, so werden die in ihm bezw. auf seiner Schleimhaut schmarotzenden Bakterien unter normalen Verhältnissen durch die bestehenden natürlichen Schutzvorrichtungen verhindert, in das Gewebe einzudringen; sofort nach dem Tode — und auch schon in der Agone — beginnen die Bakterien das Gewebe der Darmschleimhaut zu durchbrechen und von dort aus in die inneren Organe einzuwandern. Birch-Hirschfeld (Zieglers Beitr. Bd. 24. 1898) fand — im April bis Juni — in der Mehrzahl der Fälle das *Bact. coli* c. 10 Stunden nach dem Tode in den inneren Organen. — Vergl. auch unten p. 309.

säubert dann bei der Sektion die zu durchschneidende Haut der auf dem Sektionsbrett fixierten Tiere äusserlich durch sorgfältiges Enthaaren und Abwaschen mit Sublimatlösung unter nachheriger eventueller Nachspülung mit Alkohol und Äther. Die zu benutzenden Messer, Scheren, Pincetten etc. werden durch Ausglühen sterilisiert; dann lässt man sie (vor der Benutzung) wieder erkalten. Die so in möglichst originalem Zustande entnommenen Organe dienen dann dazu, um aus ihnen mit Hülfe steriler Instrumente Stückchen zu entnehmen, die weiterhin zur Anlegung von Kulturen gebraucht werden.

Bei allen diesen Manipulationen hat man darauf zu sehen, dass eine Verunreinigung des originalen Materials möglichst vermieden wird. Will man in dieser Beziehung ganz sicher gehen, so empfiehlt es sich häufig, das Organ, aus welchem heraus in dem gegebenen Falle das Material für die Kultur entnommen werden soll, an dem in Betracht kommenden Teile seiner Oberfläche zunächst zu sterilisieren. Man bewirkt dies sehr einfach durch ganz kurze Berührung der betreffenden Oberflächenpartie mit einer (flach aufgelegten) glühend gemachten Messerklinge. Durch den auf diese Weise geschaffenen Brandschorf hindurch geht man dann mit sterilen Instrumenten in das Organ ein.

Mit den herausgenommenen Partikelchen legt man Plattenkulturen (cf. oben p. 217 ff.) an, um die in dem Organ vorhandenen Bakterienkeime zu isolieren und ihre Eigenschaften in sicheren Reinkulturen weiterhin prüfen zu können. Man wird sich hierbei natürlich nicht mit der Nährgelatine begnügen dürfen, sondern wird jedenfalls auch Agarplatten (p. 241) anzulegen haben, um die Züchtung der Kolonien bei Brüttemperatur vornehmen zu können. Ausser durch die Plattenkultur erreicht man die sichere Isolierung der einzelnen Keime auch durch Oberflächen-Strichkulturen, welche man auf durchsichtigem festem Nährboden anlegt (cf. oben p. 244). Da die verschiedenen Bakterienarten verschiedene Ansprüche stellen, und es speciell manche pathogene Arten gibt, die weder auf der Gelatine noch auf dem Agar wachsen, so muss man daneben noch andere Nährböden, wie Glycerin-Agar, Traubenzucker-Agar, erstarrtes Blutserum, Blutserum-Agar, Blut-Agar etc. bereit haben, um die Züchtung darauf zu versuchen. Auch darauf wird man im gegebenen Falle Rücksicht zu nehmen haben, dass die zu züchtenden Bakterien den obligaten Anaërobien angehören könnten.

Es ist jedenfalls zunächst immer danach zu streben, eine Isolierung der Keime zu erreichen. Denn gar häufig ist es der Fall, dass nicht nur eine einzige Bakterienart, sondern mehrere Arten in

dem zu untersuchenden Organe vorhanden sind, von denen der einen die wesentliche Bedeutung zukommt, während die andere nur einer Zufälligkeit ihre Anwesenheit verdankt. Sorgt man nun nicht für eine Isolierung der Keime bei der Anlage der Kultur, sticht man z. B. mit dem in das Material getauchten Platindrahte in feste Gelatine ein, legt „primär eine Stichkultur“ an, so wird häufig nur diejenige Bakterienart zur Entwicklung kommen, welche in dem Nährboden die besten Lebensbedingungen findet, während die andere, vielleicht gerade die wesentliche Art, durch das Wachstum der ersteren erdrückt wird. Man begibt sich so jeder Übersicht über die ursprünglich vorhandenen Keime.

Um das Blut der Leiche auf die Anwesenheit von Mikroorganismen durch die Kultur zu prüfen, verwendet man nach Canon¹ beim Menschen Blut aus der durchschnittenen Vena mediana, während Lenhartz² sowie Simmonds³ Herzblut zu dem Zwecke empfehlen. Zweckmässig werden bei solchen Untersuchungen grössere Quantitäten Blutes zur Aussaat auf den Nährboden gebracht; das gilt namentlich auch für die Untersuchung des Blutes des lebenden Menschen: aus der Vena mediana wird durch Punktion mit sterilem Instrument Blut in einer Menge von 5 bis 20 ccm entnommen, und es werden damit eine grössere Reihe von Plattenkulturen (Agar, Gelatine) angelegt, indem man das Blut entweder mit dem geschmolzenen Nährboden vermischt und das Gemisch zur Platte ausgiesst, oder indem man das Blut auf dem bereits erstarrten sterilen Nährboden oberflächlich in dünner Schicht ausbreitet⁴.

Bei manchen Krankheiten, bei denen man mikroskopisch bestimmte, unzweifelhaft parasitäre Organismen konstant findet, ist die künstliche Züchtung der letzteren bisher nicht gelungen. Solche Krankheiten sind z. B. das Recurrenzfieber und die intermittierenden (Malaria-) Fieber. Hier sind wir vorläufig auf den konstanten spezifischen Befund allein angewiesen.

Ist die Reinzüchtung einer bestimmten im Körper gefundenen Art gelungen, so müssen wir die Kultur zunächst durch eine grössere Reihe von Generationen hindurch von einem Nährboden auf den an-

¹ Canon. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 1039.

² Lenhartz. cf. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. 1903. p. 255.

³ Simmonds. cf. ebenda. p. 800.

⁴ Vergl. hierüber Sittmann (cf. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 473), R. Kraus (Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 17. 1896), Kühnau (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 500), Canon (Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. 1903. p. 254, Anm. 1, 2), Jochmann (ebenda. I. Ref. Bd. 33. 1903. p. 193).

deren fortpflanzen. Unser schliessliches Ziel ist es nämlich, durch Übertragung der reingezüchteten Bakterienart auf ein empfängliches Versuchstier ihre Pathogenität sicher zu stellen. Es wäre jedoch, wollten wir von der ersten Kulturgeneration die Übertragung auf das Tier bewirken, der Einwand möglich, dass wir mit den Bakterien zugleich irgend welche direkt aus dem Ausgangsorganismus stammenden anderweitigen Dinge auf das neue Tier übertragen hätten, und dass nicht die Bakterien, sondern diese anderen Dinge die eventuelle Erkrankung des Tieres herbeigeführt haben könnten. Übertragen wir dagegen Material aus einer späteren Kulturgeneration, so ist ein derartiger Einwand natürlich hinfällig.

Finden wir nun, dass durch die Übertragung des aus einer späteren Kulturgeneration stammenden Materiales auf ein Versuchstier eine Krankheit bei diesem Tiere — nicht in einem Falle, sondern in allen Fällen, in denen wir den Versuch wiederholen — entsteht, die der Ausgangskrankheit gleicht, erheben wir bei diesen Tieren denselben Bakterienbefund wie bei dem Ausgangsorganismus, so ist die Kette des Beweises geschlossen, dass die reingezüchteten Bakterien das ätiologische Moment der untersuchten Krankheit darstellen.

Handelt es sich um eine Tierkrankheit, so ist das empfängliche Versuchstier ohne weiteres gegeben; handelt es sich dagegen um eine spezifische Krankheit des Menschen, so gelingt es häufig gar nicht ein empfängliches Versuchstier zu finden. Es hat sich aber ergeben, „dass in allen den Fällen, in welchen es gelungen ist, bei einer Infektionskrankheit das regelmässige und ausschliessliche Vorkommen von Bakterien nachzuweisen, letztere sich niemals wie zufällige Schmarotzer, sondern wie die bereits sicher als pathogen erkannten Bakterien verhielten. Wir sind deshalb wohl jetzt schon zu der Behauptung berechtigt, dass, wenn das regelmässige und ausschliessliche Vorkommen des Parasiten nachgewiesen wurde, damit der ursächliche Zusammenhang zwischen Parasit und Krankheit auch vollgültig bewiesen ist“ (R. Koch¹).

Was die Bakterienarten angeht, die ausschliesslich für den Menschen, nicht für Tiere, pathogen sind, so macht sich in der Praxis der Mangel einer empfänglichen Tierspecies besonders in solchen Fällen fühlbar, wenn es sich darum handelt, zu entscheiden, ob ein bestimmtes Bakterienmaterial, welches man irgendwo in der Natur, und zwar nicht innerhalb des menschlichen Organismus, sondern ausserhalb desselben, gefunden hat, mit einer bestimmten, für den Menschen

¹ R. Koch. 10. internat. med. Kongr. 1890. Verhandl. Bd. 1. p. 40.

pathogenen Art identisch ist oder nicht. Wenn z. B. bei Gelegenheit einer Typhusepidemie in dem infektionsverdächtigen Brunnenwasser eine bestimmte typhusbacillenähnliche Bakterienart gefunden ist: welche Kriterien gibt es, die die sichere Entscheidung, ob der Typhusbacillus vorliegt oder nicht, ermöglichen? Wir können ganz im Allgemeinen sagen, dass wir in derartigen Fällen, in denen es sich um für den Menschen spezifisch pathogene Arten handelt, die, ausserhalb des erkrankten menschlichen Körpers oder ausser Zusammenhang mit einem bestimmten entsprechenden Krankheitsfalle aufgefunden, identifiziert werden sollen, fast jedesmal auf ein negatives Urteil angewiesen sind. Wir müssen nämlich in solchen Fällen — bei dem Mangel einer empfänglichen Tierspecies — uns notgedrungen damit begnügen, die Wachstums- und Lebenserscheinungen der zu bestimmenden Bakterienart auf den verschiedensten künstlichen Nährböden und unter den verschiedensten sonstigen äusseren Bedingungen zu studieren (am besten unter ständiger Vergleichung mit einer authentischen, d. h. aus dem erkrankten menschlichen Körper resp. der Leiche gewonnenen, Kultur der entsprechenden pathogenen Art). Finden wir dann keinerlei Differenzen zwischen den Eigenschaften der zu bestimmenden Art und denen der authentisch festgestellten, so können wir zwar aussprechen, dass wir die Identität der beiden Arten für höchst wahrscheinlich halten; aber mit Bestimmtheit können wir die Identität nicht aussprechen. Wir sind im wesentlichen darauf angewiesen, zu sagen, dass der heutige Stand der Wissenschaft es nicht ermöglicht, Unterschiede festzustellen. An diesem Stande der Angelegenheit ändern auch die seit einer Reihe von Jahren in die Praxis eingeführte Prüfung mit Hülfe der Agglutinationsreaktion (s. weiter unten) und ähnliche Prüfungsverfahren nichts; denn auch hier handelt es sich nicht um absolute Indikatoren, sondern auch hier zeigen, ebenso wie bei den obengenannten übrigen, für die Diagnose heranzuziehenden Kriterien, einander verwandte Arten mehr oder weniger ähnliches Verhalten.

Wir sprachen hier von der Diagnostizierung spezifischer menschenpathogener Bakterienarten, die ausserhalb des erkrankten menschlichen Körpers und ausser Zusammenhang mit einem bestimmten entsprechenden Krankheitsfalle aufgefunden sind. Ganz ausserordentlich anders liegen die Dinge, wenn das zu prüfende und zu bestimmende Bakterienmaterial innerhalb des erkrankten menschlichen Körpers (z. B. in der frischen Leiche) oder überhaupt in unmittelbarem Zusammenhange mit dem Krankheitsfalle (z. B. in frisch entleerten Fäces des Erkrankten) gefunden wurde. Hier haben wir

ausser den festzustellenden Lebenseigenschaften (Kultur etc.) vor Allem das wichtige Kriterium für die Beurteilung, dass die fragliche Bakterienart sich innerhalb des menschlichen Körpers, und zwar in einem klinisch in bestimmter Weise charakterisierten Falle, entwickelt und vermehrt hat. Handelt es sich um Befunde in Organen der frischen Leiche, so kommt dazu noch die mikroskopisch feststellbare Lokalisierung der Bakterien in dem Gewebe. Auf diese Weise ist die Diagnostizierung der gefundenen Bakterien häufig ohne Weiteres mit Bestimmtheit möglich.

Bei für den Menschen pathogenen Bakterien kommt es auch vor, dass empfängliche Versuchstiere existieren, ohne dass eine Züchtung der Erreger auf künstlichen Nährböden bis jetzt möglich gewesen ist; dies ist bei dem Recurrensfieber der Fall, für welches der Affe empfänglich ist.

Bezüglich der Weiterübertragung der Kulturen pathogener Bakterien von einem Nährboden zum anderen ist übrigens noch folgendes zu bemerken: Wir sehen gar nicht selten, dass eine bestimmte Art auf dem künstlichen Nährboden zunächst nur kümmerlich wächst, während sie bei weiteren Übertragungen allmählich an Wachstumsenergie zunimmt und schliesslich sehr gut auf dem künstlichen Nährboden fortkommt. Man bezeichnet dies Vorkommnis als Anpassung an den künstlichen Nährboden. Damit ist nun gewöhnlich eine Abnahme der pathogenen Eigenschaften resp. schliesslich ein vollständiges Verschwinden derselben verbunden: der Parasit hat sich an das saprophytische Dasein gewöhnt. Hierauf hat man bei den anzustellenden Tierversuchen zu achten. Bei einzelnen Arten sieht man auch, dass sie auf dem künstlichen Nährboden bald absterben. Während saprophytische Organismen gewöhnlich Monate lang übertragbar bleiben, verlieren einzelne pathogene Arten ihre Übertragbarkeit schon nach wenigen Tagen.

Als Prototyp einer Infektionskrankheit, deren Ätiologie nach den vorstehend gezeichneten, von R. Koch geschaffenen Principien ermittelt und zwar mit unanfechtbarer Sicherheit ermittelt wurde, kann der Milzbrand gelten. Nach denselben Principien haben später Koch sowohl wie auch andere Autoren, die sich seine Methoden zu eigen machten, die Entstehungsursache einer Reihe weiterer Infektionskrankheiten klargelegt. Die erste durch Bakterien veranlasste Infektionskrankheit, deren Ätiologie ermittelt wurde, war aber der Milzbrand. Es ist leicht einzusehen, weshalb Koch gerade diese Krankheit zum ersten Objekte seiner Untersuchungen machte. Man wusste bereits längere Zeit, dass im Milzbrandblute Stäbchen gefunden werden; diese

Stäbchen waren relativ gross, eigneten sich also zur Beobachtung besonders: ferner waren, falls es gelang, die Stäbchen künstlich in Reinkulturen zu züchten, empfängliche Versuchstiere sicher vorhanden, da es sich ja um eine Tierkrankheit handelte. Die Schwierigkeiten der Forschung waren beim Milzbrande also noch relativ gering; und die streng logische Art des Vorgehens Rob. Kochs spricht sich bereits darin deutlich aus, dass er sich zunächst relativ leichter zu lösende Aufgaben stellte, um später, mit immer mehr vervollständigter und ausgebauter Methodik, an so schwierige Aufgaben heranzutreten, wie sie sich z. B. in der Erforschung der Ursache der Tuberkulose darstellten.

Nicht bei allen infektiösen Krankheiten hat man bisher die Erreger zu ermitteln vermocht. Von den akuten Exanthemen (Masern, Scharlach, Flecktyphus, Pocken etc.) wissen wir noch nichts Sicheres bezüglich ihrer Entstehungsursache; auch über die Krankheitserreger der Hundswut, des Keuchhustens, des Trachoms, des Gelbfiebers, der Rinderpest und mancher anderer unzweifelhafter Infektionskrankheiten ist etwas Sicheres noch nicht bekannt. Und doch müssen hier bestimmte parasitäre Organismen existieren, die die Erkrankung veranlassen. Ob diese Parasiten zu den Bakterien gehören, ist allerdings höchst zweifelhaft. Bakterienbefunde sind bei allen diesen Krankheiten erhoben worden, nicht selten mit dem Anspruche, dass hiermit der Erreger gefunden sei. Es handelt sich hier gewöhnlich um logische Fehler in der Art und Weise, aus Beobachtungen Schlüsse zu ziehen. Nicht die Tatsache allein, dass man in dem und jenem Falle einer Infektionskrankheit Bakterien findet, berechtigt dazu, dieselben für die Erreger der Krankheit anzusehen. Dazu gehören, wie wir gesehen haben, zwingendere Beweisgründe. Die gefundenen Bakterien können rein nebensächliche Befunde darstellen, sie können event. der Ausdruck einer zu der ursprünglichen, primären Infektion in dem einen oder anderen Krankheitsfalle dazugekommenen „sekundären Infektion“ sein. Man bezeichnet solche Kombinationen auch als „Mischinfektionen“. (Der Begriff der Mischinfektion [„gemischte Infektion“] ist zuerst von Ehrlich¹ aufgestellt worden².)

¹ Ehrlich. Charité-Annalen. 7. Jahrgang. 1882. p. 223. Vergl. auch Ehrlich und Brieger. Berl. klin. Wochenschr. 1882. No. 44.

² Nencki (cf. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. No. 8) hat gezeigt, dass unter Umständen bei gleichzeitiger Einwirkung zweier Mikroben auf ein Nährsubstrat ein neues (chemisches) Stoffwechselprodukt entstehen kann, welches keiner der beiden Spaltpilze für sich allein zu bilden vermag. Sterile Traubenzuckerlösung, mit zwei bestimmten Spaltpilzarten gleichzeitig infiziert, wurde,

„Sekundäre Infektion“ und „Mischinfektion“ ist eigentlich nicht dasselbe. Der Begriff der „sekundären“ Infektion setzt stets voraus, dass zunächst eine primäre krankmachende Ursache vorhanden ist, welche den Zustand des Organismus in bestimmter Weise modifiziert und dadurch den Boden für das sekundäre Infektionsagens schafft. „Mischinfektion“ hingegen würde bedeuten, dass der Organismus von mehreren, verschiedenartigen Krankheitserregern gleichzeitig befallen wird, welche sich in ihm nebeneinander vermehren. Solche Infektionen, die man auch als „doppelte“, als „dreifache Infektionen“ bezeichnen kann, sind hier und da beobachtet¹.

Wir sprachen oben von den akuten Exanthenen. Dieselben sind exquisit „kontagiös“, d. h. von Fall zu Fall ansteckend und übertragbar. Es mag an dieser Stelle auf den Unterschied zwischen Infektiosität und Kontagiosität hingewiesen werden. Eine jede durch spezifische Parasiten hervorgerufene Krankheit ist „infektiös“. Man „inficiert“ sich mit Cholera, mit Pocken, mit Malaria. Dabei wird auf irgend welche Weise der jedesmalige Infektionserreger in den Körper aufgenommen. „Kontagiös“ nennt man aber nur solche Krankheiten, während deren Verlauf normaler Weise der Infektionserreger in infektionstüchtigem Zustande aus dem Körper des Erkrankten ausgeschieden wird, so dass die Möglichkeit gegeben ist, dass er durch die Vermittelung der Luft (wie bei den Pocken) oder an bestimmten Gegenständen haftend und durch Vermittelung dieser übertragen (wie bei der Cholera) in einen neuen Organismus gelangt und diesen inficiert. Nicht kontagiös ist z. B. die Malaria; denn hier findet eine Ausscheidung infektionstüchtiger Parasiten aus dem erkrankten Körper nicht statt; bei der Malaria liegt die Möglichkeit der natürlichen „Ansteckung“ eines Falles durch den anderen nicht vor. Nur auf besondere künstliche Weise kann bei den nicht kontagiösen Infektionskrankheiten die Übertragung des Erregers von dem Kranken auf den Gesunden, die Infizierung eines Falles direkt durch einen anderen,

wie Nencki beobachtete, viel rascher und energischer zersetzt als durch jeden der beiden Spaltpilze allein. Andererseits beobachtete Nencki, dass Reinkulturen zweier Mikroben, von denen jedes z. B. Eiweiss energisch zersetzte, wenn sie gleichzeitig in dieselbe Eiweisslösung eingepflegt wurden, in ihrer Gärthätigkeit sich gegenseitig abschwächten. Nencki spricht die Vermutung aus, dass Analogien zwischen diesen Vorgängen und denen im inficierten Tierkörper möglicherweise häufig statthaben. — Vergl. auch die Abhandlung von Lode (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 196 ff.) über Bakterienantagonismus.

¹ Vergl. z. B. H. M. Gram. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 255 ff.
(Arbeit aus dem Gaffkyschen Institut.)

geschehen. Bei der Malaria kann man dies dadurch bewerkstelligen, dass man Blut des Erkrankten dem Gesunden einverleibt¹.

Bei den Infektionskrankheiten kann die Einwanderung des Erregers in den Organismus, die Infektion, auf verschiedenen Wegen erfolgen. Handelt es sich um „natürliche Infektion“, so können die Bakterien durch den Mund in Magen und Darm gelangen und von dort aus in den Organismus einwandern, oder sie können mit der Atmungsluft in die Lungen aufgenommen werden und dann weiter in den Körper eindringen, oder sie können durch Verletzungen der Haut² oder der Schleimhäute in den Körper gelangen und dann auf dem Wege der Lymph- und Blutgefäße sich weiter verbreiten. Eine dieser drei Infektionsarten trifft bei der allergrössten Mehrzahl der natürlichen Infektionen zu.

Was die Einwanderung des Erregers vom Darne aus angeht, so ist der Fall, dass auf diesem Wege Allgemeininfektion entsteht, selten; er ist an bestimmte Bakterienarten und augenscheinlich auch an ganz bestimmte Umstände gebunden.³ Was die Haut als In-

¹ Eingehenderes über Kontagiosität siehe bei Flügge (Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig 1886. p. 596ff. und Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 170).

² Über die Rolle der Insekten etc. bei der Übertragung von Infektionskrankheiten orientiert der ausführliche Literaturbericht von Nuttall (Hyg. Rundschau. 1899. p. 209ff.); vergl. auch die Experimentaluntersuchungen des Autors (Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 87ff. und Bd. 23. 1898. p. 625ff.). Während es hiernach eine Seltenheit ist, dass durch den Stich blutsaugender Insekten (Wanzen, Flöhe) Milzbrand, Pest, Hühnercholera übertragen werden, so kennen wir andererseits sehr wichtige Infektionskrankheiten (namentlich die Malaria), die anscheinend ausschliesslich durch Insekten (Mücken) übertragen werden. — Nach den Untersuchungen von Afanassieff (Zieglers Beitr. 1897) und von Noetzel (Fortschr. d. Med. 1898. No. 5) gestatten granulierende Wunden das Eindringen infektiöser Mikroorganismen nicht.

³ Vergl. hierüber z. B. die im Flüggeschen Institute ausgeführte Experimentalarbeit von M. Neisser (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 12ff.). — Die Literatur über die Durchgängigkeit der Darmwand für Bakterien überhaupt siehe bei Schott (Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 296), sowie bei Klimenko (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 111). In Übereinstimmung mit früheren Angaben von Nocard (1895) findet Rogoziński (Bull. de l'acad. des sc. de Cracovie. 3 févr. 1902), dass während der Fettverdauung (bei Hunden und Katzen) Bakterien aus dem Darne durch die Darmwand hindurchtreten. Sie werden nach R. in den Mesenterialdrüsen zurückgehalten. In einer kürzlich erschienenen Experimentalarbeit hatte Ficker (Arch. f. Hyg. Bd. 52. 1905. p. 179ff.) bei erwachsenen Hunden und Katzen, denen nicht pathogenes Bakterienmaterial (Bac. prodigiosus etc.) mit der Nahrung beigebracht wurde, stets negative Resultate, während bei Versuchen an er-

infektionspforte betrifft, so können unter Umständen Bakterien auch durch die unverletzte Haut in den Körper eindringen. Nach Garrè¹ nimmt z. B. beim Furunkel die Staphylokokken-Infektion ihren Weg gewöhnlich durch die Ausführungsgänge der Hautdrüsen hindurch. Bezüglich der Infektion von den Schleimhäuten aus sind namentlich die Tonsillen zu erwähnen, welche nachgewiesener Massen sehr häufig die Eingangspforte für infektiöse Mikroorganismen bilden². Auch von dem unverletzten Konjunktivalsack bezw. von der Schleimhaut des Tränennasenskanals und der Nase aus scheint eine Einwanderung infektiöser Mikroorganismen leicht statthaben zu können³.

In Ausnahmefällen gibt es neben den drei genannten auch noch andere Infektionspforten; und wenn wir im Laboratorium Versuchstiere künstlich infizieren, so benutzen wir ausser den oben angeführten drei Wegen in der Tat häufig noch andere.

Die am meisten benutzten Versuchstierspecies sind Mäuse (weisse und graue Hausmäuse, Feldmäuse), Ratten, Meerschweinchen. Kaninchen, Tauben. Seltener kommen Hunde, Katzen, Ziegen, Affen etc. in Betracht.

Die verschiedenen Infektionsmodi, die künstlich zur Anwendung gelangen, sind: die kutane⁴ Einverleibung des Materials („Impfung“ im engeren Sinne), die subkutane, intramuskuläre, intravenöse, intraokulare, intrapleurale, intraperitoneale Einverleibung, die Einverleibung in den Magen, in

wachsenden Kaninchen ein Teil der Tiere die Bakterien wenige Stunden nach der Verfütterung in Blut und Organen nachweisen liess. Bei ganz jungen (saugenden) Hunden, Katzen und Kaninchen konnte stets die eingebrachte Bakterienart in den Körpergeweben wiedergefunden werden. — Bezüglich des Durchtritts von Bakterien, die normaler Weise im Darm schmarotzen, durch die Darmwand vergl. oben p. 301, Anm. 2.

¹ Garrè. Fortschr. d. Med. 1885. p. 173.

² cf. Buschke. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1894. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. p. 370.

³ Vergl. die Experimentaluntersuchungen von P. Römer (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 295 ff.), von G. Mayer (Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 1169 ff.), von de Bono und Frisco (Ann. d'ig. sper. 1901. p. 355 ff.), von Hirota (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 225 ff.).

⁴ Die kutane Impfung wird jetzt vielfach so ausgeführt, dass den Versuchstieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Mäusen etc.) das Bakterienmaterial in die frisch rasierte Bauchhaut mit sterilem Glasstab eingerieben wird. Über die Frage der kutanen Impfung und der Infektionsmöglichkeit auf diesem Wege orientiert die Arbeit von Fritsche (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 18. 1902. p. 453 ff.).

das Duodenum, die Einbringung durch Inhalation¹, die intratracheale, intrapulmonale Injektion, die intrakranielle (subdurale) Einverleibung (Applikation des Materials nach Trepanation unter die Dura), die Injektion in grosse Nerven hinein.

Ist mit der künstlichen Einverleibung des Infektionsmaterials in den Tierkörper eine Verletzung der Gewebe verbunden (und das ist, wenn man die Einverleibung in den Magen und die Einbringung durch Inhalation ausnimmt. stets der Fall), so muss man selbstverständlich so operieren, dass das Eindringen anderer Infektionskeime streng vermieden wird. Die Operationsstelle wird deshalb zunächst von event. vorhandenen Haaren befreit, dann mit Sublimatlösung, hinterher mit Alkohol und dann mit Äther abgewaschen. Alle zur Operation gebrauchten Instrumente werden in durch Hitze desinfiziertem Zustande angewendet. Flüssiges Material (Kulturaufschwemmungen in sterilisiertem Wasser etc.) bringt man am besten mit Hülfe einer aus Glas und Metall konstruierten, mit feiner Kanüle versehenen, durch Hitze sterilisierbaren Spritze, wie sie in verschiedener Konstruktion von R. Koch² und Anderen angegeben ist, in das Innere der Gewebe hinein. Die Sterilisierung der Spritze wird jedesmal sowohl vor dem Gebrauch als auch nach demselben vorgenommen, und zwar am besten so, dass man mehrmals kochendes Wasser durch die Kanüle und den Cylinder der Spritze zieht, event. auch die Spritze mit den genannten Teilen in ein passendes Gefäss (z. B. ein Reagensglas) für einige Minuten hineinbringt, in welchem Wasser im Sieden erhalten wird.

Es mögen an dieser Stelle eine Reihe von praktischen Winken Platz finden, welche sich auf das manuelle Vorgehen bei den im Laboratorium auszuführenden Infektionen von Versuchstieren beziehen. Zum Zwecke der operativen Einbringung des Infektionsmaterials müssen die Tiere zunächst stets in passender Weise fixiert werden. Man kann sie entweder von einem Gehülfen halten lassen, oder man fixiert sie mit Hülfe bestimmter instrumenteller Vorrichtungen (Tierhalter). In letzterer Beziehung empfiehlt sich z. B. der von Cowl³ angegebene „allgemeine Tierhalter und Operationsbrett“⁴. Eine Narkotisierung der Operationstiere wird gewöhnlich nicht vorgenommen. Es gibt aber namhafte Autoren, welche

¹ Die Technik siehe bei Martini (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 334).

² R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 17; Bd. 2. 1884. p. 60; Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 46a. p. 1029.

³ Cowl. Arch. f. Physiologie. Jahrg. 1896. p. 185.

⁴ Zu beziehen von F. & M. Lautenschläger, Berlin N., Oranienburgerstr. 54.

dafür eintreten, dass auch die kleinsten Versuchstiere zum Zwecke der Operation narkotisiert werden sollen. So hat z. B. Miller¹ ein einfaches Verfahren angegeben, Mäuse mit Hülfe von Äther zu betäuben.

Was im Speziellen die Handgriffe bei der Infektion von Mäusen betrifft, so inficiere ich dieselben (subkutan) ohne Assistenz sehr bequem in folgender Weise: Ich disponiere zunächst das dem Tiere einzubringende Kulturmateriel so, dass ich es nachher bequem mit der rechten Hand allein erlangen kann. Dann nehme ich die Maus mit der „Mäusezange“ (modifizierte Tiegelszange) aus dem Käfig am Schwanz (Feldmäuse an den Ohren) heraus und setze sie auf ein Tuch, in welches nun die Maus so eingehüllt wird, dass nur der Schwanz und der angrenzende Teil des Rückens heraussteht. Nun bringe ich das Tuch mit der Maus in die linke Hohlhand, die Schwanzwurzel fest zwischen linkem Daumen und Zeigefinger fixierend. Der untere, freie Teil des Mauserückens liegt dann in dem von Daumen und Zeigefinger umschlossenen Raume frei zu Tage. Diesen Teil des Mauserückens benutzt man als Operationsfeld. Man entfernt hier mit einer Schere die Haare und kann nun, indem man eine Stelle der Haut zwischen die Scherenbranchen klemmt, mit der Schere leicht einen kleinen Hautdefekt herstellen, der dann mit einer ausgeglühten, nicht zu spitzen Pincette zu einer Hauttasche erweitert wird. In die letztere wird das Impfmateriel eingetragen. Nach beendeter Operation fasst man die Maus mit der Zange am Schwanzende, zieht sie aus Tuch und Hand heraus und setzt sie in den Käfig zurück. — Nach Ehrlich² wählt man, um bei Meerschweinchen rein subkutane Injektion zu bekommen, die Gegend des Processus xiphoideus als Einstichstelle und mediale, rein oberflächliche Verschiebung der Kanüle, da bei der gewöhnlichen Injektionsart an der Seitenfläche des Thorax die Flüssigkeit nicht in das subkutane Gewebe, sondern unter den abdominalen Hautmuskel gelangt.

Der Modus der intramuskularen Infektion wird speciell bei der Impfung von Vögeln (Tauben etc.) angewandt; man bringt den Tieren das Infektionsmateriel mit Hülfe der Injektionsspritze in den grossen Brustmuskel hinein.

Die intravenöse Infektion kommt eigentlich nur bei grösseren Tieren in Frage. Bei grossen Kaninchen z. B. verfährt man behufs der intravenösen Einverleibung sehr bequem so, dass man (nach dem Vorgange von Aufrecht) das Materiel mit Hülfe einer feinspitzigen Hohnadel in eine Ohrvene injiziert, die man vor dem Einstich durch

¹ W. D. Miller. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 895.

² Ehrlich. Klinisches Jahrbuch. Bd. 6. 1897. (Sep.-Abdr. p. 7.)

einen Gehülfen central komprimieren lässt und so zur Anschwellung bringt. Die zu injizierende Bakterienaufschwemmung muss vorher (zur Entfernung gröberer Partikel) durch feine Gaze filtriert werden¹. (Die genannte Hohnadel bildet das Ansatzstück der Injektionsspritze, welche sterilisierbar sein muss [cf. p. 311].) Auch bei Tauben lässt sich die intravenöse Infektion (in die Flügelvene) ausführen. — Bezüglich direkter Injektion in das Herz (intrakardiale Infektion, bei Meerschweinchen, auch bei Ratten auszuführen) siehe J. Morgenroth.²

Die künstliche intraokulare Infektion (Einbringung des Materials in die vordere Augenkammer) ist von Cohnheim angegeben worden. Die Operation wird meist bei Kaninchen vorgenommen. Man kann so vorgehen, dass man am oberen Rande der Cornea einen mehrere Millimeter langen Einschnitt macht und durch diesen hindurch das Impfmateriel (Bröckchen einer Kultur etc.) einbringt, oder dass man mit einer sehr feinen und scharfen Kanüle einen Einstich durch die Cornea in die Vorderkammer hinein macht und dann direkt ein Tröpfchen der Bakterienaufschwemmung injiziert³. Die intraokulare Infektion ist deshalb von besonderem Werte, weil man die an die Infektion sich anschliessenden pathologischen Veränderungen durch die Cornea hindurch direkt beobachten und verfolgen kann.

Was den intrapleurale Infektionsmodus angeht, so muss man, wenn es sich um kleine Tiere, z. B. Mäuse, handelt, die rechte Seite wählen, weil man links gewöhnlich das Herz trifft.

Bei der intraperitonealen Einverleibung kommt es vor Allem darauf an, eine Verletzung der Därme zu vermeiden. Bei Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Katzen gelingt dies nach R. Koch⁴ leicht, wenn man die Kanüle langsam durch die Bauchdecken treibt. Kaninchen sind wegen des stark gefüllten Blinddarms für die Operation weniger geeignet. R. Pfeiffer⁵ verfährt, um Verletzungen der Därme (speziell bei Meerschweinchen) mit Sicherheit zu vermeiden, so: Nach Durchschneidung der Haut wird eine stumpfe Kanüle angewendet, die sich dann leicht durch die Muskeln und das Peritoneum hindurchschieben lässt. Sobernheim⁶ bedient sich folgender („in englischen Laboratorien viel geübten, dann auch von Haffkine benutzten und beschriebenen“) Methode der Injektion: Die Kanülenspitze

¹ cf. R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 73.

² J. Morgenroth. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 195.

³ cf. R. Koch. Ebenda. p. 68.

⁴ R. Koch. Ebenda. p. 71.

⁵ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 27.

⁶ Sobernheim. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 464.

wird durch eine mit den Fingern abgehobene Falte der Bauchwandungen hindurchgestochen, so dass sie auf der anderen Seite wieder aus der Haut herausdringt; dann wird sie wieder so weit zurückgezogen, bis sie frei in die Bauchhöhle mündet.

Zum Zwecke der Einverleibung des Infektionsmaterials in den Magen benutzt man (bei Meerschweinchen z. B.) einen feinen elastischen Katheter, der durch einen durchbohrten, zwischen den Zahnreihen des Tieres eingeklemmten hölzernen Knebel hindurchgeschoben wird. An dem Katheter wird ein kurzer Schlauch befestigt, der seinerseits mit dem Cylinder einer (am besten etwas grösseren) Injektionsspritze in Verbindung gesetzt wird.

Was die Tierinfektionen ganz im Allgemeinen angeht, so operiert man, falls man den Tieren Reinkulturen einverleibt, stets am besten mit frischen Kulturen, d. h. solchen, die auf frisch hergestelltem Nährboden angelegt und etwa 24 Stunden bei Körpertemperatur gewachsen sind. So erhält man viel sicherere Resultate als bei Verwendung von Kulturmaterial älteren Datums. Ferner ist zu beachten, dass Kulturen, welche auf der Oberfläche von Agar gewachsen sind, sicherer wirken als Bouillonkulturen. Eine Dosierung des einzuimpfenden Bakterienmaterials lässt sich — mit wenigstens annähernder Genauigkeit — unter Beachtung des Folgenden erzielen: R. Pfeiffer¹ stellte fest, dass der mittlere Ertrag eines Agarröhrchens der gewöhnlichen Grösse (nach Beimpfung der Oberfläche des Nährbodens, der in schräger Lage erstarrt ist; vergl. oben p. 203) etwa 30 mg Kulturmasse (Cholera-vibrienkultur) beträgt; zur Abmessung kleinerer Quantitäten der Kultur verwendet der genannte Autor eine kleine Platinöse (cf. oben p. 96), mit welcher das Bakterienmaterial von der Agarfläche abgestreift wird, und die etwa 1,5 mg Kultur fasst, wenn ihre Höhlung gerade gleichmässig damit gefüllt ist. Man kann so 1 „Agarkultur“ = 20 „Ösen“ setzen. — Das Material von der Agarkultur schwemmt man zum Zwecke der Einverleibung in den Tierkörper zunächst in steriler Nährbouillon auf. Zur Injektion selbst benutzt man zweckmässig stets kleine, und bei zu vergleichenden Versuchen einander gleiche Quantitäten der Flüssigkeit (bei der intraperitonealen Infektion von Meerschweinchen z. B. 1 ccm). Will man Bruchteile einer „Öse“ injizieren, gegebenenfalls z. B. $\frac{1}{10}$ Öse, so verteilt man 1 Öse in einer grösseren Menge Bouillon, in unserem Falle z. B. in 10 ccm, und injiziert von der Aufschwemmung 1 ccm.

Soll die Pathogenität einer bestimmten reingezüchteten Bakterienart sicher gestellt werden, so muss man bei dem Tierversuche zunächst

¹ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892. p. 397.

möglichst wenig von dem Bakterienmaterial in den Organismus des Versuchstieres übertragen; denn es ist gar nicht zu vermeiden, dass mit den Bakterienzellen zugleich chemische Substanzen übertragen werden, die teils in dem Leibe der Bakterien selbst, teils in dem die Bakterienzellen umgebenden Kultursubstrat (Kulturflüssigkeit) enthalten sind. Unter diesen chemischen Substanzen befinden sich häufig Körper von hoher Giftigkeit (giftige Ptomaine und andere giftige [Eiweiss- etc.] Körper; cf. p. 87 ff.), die, in grösseren oder geringeren Mengen dem Tierorganismus einverleibt, Vergiftungen veranlassen und dann das Resultat des Tierversuches sehr stören, event. auch zu den fehlerhaftesten Schlussfolgerungen Veranlassung geben können, indem man nämlich die Erkrankung des Tieres als Folge einer Infektion ansieht, während sie doch der Ausdruck einer Intoxikation war. (Es ist hier darauf aufmerksam zu machen, dass es, man kann wohl sagen mit jedweder beliebigen, auch der unschuldigsten Bakterienart — d. h. mit einer solchen, die unter gewöhnlichen Verhältnissen spontan, nie und nimmer Krankheitserscheinungen bei irgend welcher Tierspecies hervorbringt — gelingt, krankhafte Erscheinungen oder auch den Tod des Versuchstieres zu veranlassen, wenn man genügend grosse Kultur Dosen in den Tierorganismus einführt.)

Es liegt jedoch in der Natur der Sache, dass wohl mit jeder Infektion eine Intoxikation verbunden ist. Man könnte sich allerdings Infektionskrankheiten denken, bei denen eine so massenhafte Vermehrung der Bakterien im Blute stattfindet, dass die Bakterien schliesslich ein physikalisches Hindernis für den Blutumlauf abgeben, dass das Tier rein und ausschliesslich an der Vermehrung der Bakterien stirbt. Ob eine solche Vermehrung aber in der Tat möglich ist, ohne dass dabei auf das Tier irgendwie schädlich einwirkende und den Verlauf der Erkrankung beeinflussende chemische Stoffe in Wirksamkeit treten, ist sehr die Frage. In den allermeisten Fällen von Infektion tragen die giftigen chemischen Körper, welche die Bakterien bei ihrem Wachstum im Tierkörper bilden, sehr wesentlich das Ihrige zu der gesamten Erkrankung bei (vergl. oben p. 297). Immerhin verhalten sich die pathogenen Bakterien bezüglich ihrer Giftwirkung ganz verschieden unter einander. Es gibt Bakterienarten — und zu diesen gehören z. B. der Tetanusbacillus und der Diphtheriebacillus —, die Gifte von so fabelhafter, so ungeheurer Wirksamkeit producieren, dass in den entsprechenden Krankheiten die Wirkung dieser Gifte auf den Organismus das Krankheitsbild völlig bestimmt. Die Bakterien selbst finden sich in Tetanus- und in Diphtheriefällen gewöhnlich nur an einer kleinen, cirkumskripten Stelle im Körper (der

Infektionsstelle) in Vermehrung. Hier werden die furchtbaren spezifischen Gifte gebildet, die dann in den Körper hinein resorbiert werden und die schweren Allgemeinsymptome der genannten Krankheiten bedingen. Man bezeichnet derartige Bakterienarten als „toxische Bakterien“ im Gegensatz zu den oben genannten Arten, welche wesentlich durch ihre Vermehrung als solche wirken, und die man auch wohl als „infektiöse“ Bakterien im engeren Sinne oder als „septicaemische“ Bakterien bezeichnet.

An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass Traumen in vielen Fällen einen *locus minoris resistentiae* schaffen, an welchem den Körper invadierende Infektionserreger sich zunächst lokal ansiedeln, um von hier aus dann sich eventuell weiter in den Körper zu verbreiten¹.

Will man Versuchstiere mit Bakteriengiften behandeln, ohne sie der Wirkung der lebenden Bakterienzelle auszusetzen, so verfährt man verschieden, je nachdem es sich um Stoffwechselprodukte handelt (die in dem — flüssigen — Kultursubstrat vorhanden sind), oder um fester der Bakterienzelle anhaftende Gifte (vergl. oben p. 88). In dem ersten Falle filtriert man die flüssigen Kulturen durch bakteriendichte Filter (p. 256) und engt eventuell das Filtrat vor der Verwendung im Vakuum ein (p. 257); im zweiten Falle injiziert man dem Tiere zweckmässig die Bakterienleiber direkt, nachdem man sie vorher in einer solchen Weise abgetötet hat, dass eine Schädigung der bezüglichen Gifte dabei möglichst wenig stattfindet. Nach R. Pfeiffers² Vorgang bei Cholerakulturen verwendet man hierzu (bei Bakterien von ähnlicher Widerstandsfähigkeit) zweckmässig Chloroform:

Die bestimmte Quantität der frischen Agarkultur wird mit etwas Bouillon verrieben. Nun wird 1 Tropfen Chloroform hinzugefügt, eine Minute geschüttelt, das Chloroform absetzen gelassen und die überstehende Bouillon vorsichtig in ein offenes steriles Schälchen abgegossen, in welchem innerhalb weniger Minuten der letzte Rest des Chloroforms verdunstet. (Auf diese Weise wurde stets eine vollständige Abtötung erzielt.)

Auch durch Schütteln mit überschüssigem Toluol vermochte R. Pfeiffer³ die Choleravibrien leicht abzutöten, anscheinend ohne dass dabei das Gift eine Veränderung erlitt.

Eine Beeinflussung des Tierkörpers durch die Bakteriengifte ohne direkte Beteiligung der lebenden Bakterienzellen erreicht man auch durch

¹ Vergl. hierzu z. B. die Versuche von Orth und Wyssokowitsch (Virch. Arch. Bd. 103. 1886) über experimentelle Endokarditis, von Ehrnrooth (Helsingfors 1901; Autorreferat: Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 20. 1901. p. 103 ff.) über infektiöse Gehirnerkrankungen, u. s. w.

² R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892. p. 400.

³ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 210.

Anwendung der von Metschnikoff¹ angegebenen Kollodiumsackmethode: Ein aus dünnem Kollodiumhäutchen hergestelltes, im Dampf sterilisiertes Säckchen² wird mit Nährbouillon beschickt, die ihrerseits mit der entsprechenden Bakterienart geimpft wird. Nach sorgfältigem Verschluss wird das Säckchen unter aseptischen Kautelen in den Tierkörper — z. B. in die Bauchhöhle des Meerschweinchens — eingebracht. Die Bakterienzellen sowohl wie auch tierische Zellen (Leukocyten) vermögen die Wand des Säckchens nicht zu passieren, während gelöste Stoffe hindurch diffundieren. — Es möge an dieser Stelle bemerkt werden, dass die genannte Säckchenmethode von Nocard und Roux³ noch zu einem anderen Zwecke benutzt worden ist, nämlich zur Herstellung von künstlichen Kulturen innerhalb des Tierkörpers („Kultur in vivo“); die Autoren haben diese Methode bei der Kultivierung des Erregers der Lungenseuche des Rindes (Peripneumonie) mit Erfolg benutzt; vgl. auch oben p. 30, Anm. 4. — Der Erste übrigens, welcher Bakterienmaterial in abgeschlossenem Zustande in den Tierkörper einbrachte, war Petruschky⁴ (1888); es handelte sich damals darum, den Einfluss der lebenden Lymphflüssigkeit des Frosches auf den Milzbrandbacillus zu studieren; Petruschky verwandte kleine Froschdarmsegmente zum Einschluss der Bakterien.

Wie schon gesagt, zeigen sich die Bakterien bei den verschiedenen Infektionskrankheiten im Körper des Tieres verschiedenartig lokalisiert. Auch bei einer und derselben Krankheit kann je nach dem verschiedenen Modus der Infektion, der verschiedenen Lage der Infektionspforte, die Lokalisation der Bakterien im Körper, und damit auch der Krankheitsverlauf, verschieden sein. Wählen die Bakterien das Blut als den Ort ihrer Vermehrung, sind sie bei der Sektion in den Blutgefäßen und, abgesehen von den besonderen Veränderungen der Infektionsstelle und der ersten Verbreitungswege, überall im Blute und nur im Blute zu finden, so bezeichnet man eine solche (meist schnell tödlich verlaufende) Erkrankung nach Davaine und Koch⁵ als „Septicaemie“⁶. Bei der Septicaemie finden sich Herdbildungen, Metastasen, nicht.

¹ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 261.

² Eine einfache Methode, solche Säckchen herzustellen, hat Gorsline (Originalref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 498) angegeben.

³ Nocard et Roux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 242.

⁴ Petruschky, s. Baumgartens Jahresber. 1888. p. 421.

⁵ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 84.

⁶ Durch Untersuchungen von Petruschky (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 110) ist festgestellt, dass bei der septischen Infektion des Menschen der Nachweis von pyogenen Kokken im Blute (cf. hinten unter „Streptococcus pyogenes“) nicht jedesmal eine letale Prognose begründet.

In anderen Fällen schnell verlaufender allgemeiner Infektion des Körpers kommt es in Folge der Vermehrung der Bakterien im Blute zur Bildung (eitriger) Herde in den inneren Organen, zur Metastasenbildung. Dann bezeichnet man den Process als „Pyäemie“. Nach Koch¹ hat man sich die erste Entstehung der Herde so vorzustellen, dass die im Blut sich vermehrenden Bakterien in grösseren Haufen zusammenhängen bleiben und, mit Blutkörperchen zusammenklebend, Embolisierung enger Blutgefässe und Thrombenbildung veranlassen. — Über die Ansiedelung der Bakterien im Knochenmark siehe die Studien von E. Fraenkel².

Diesen Fällen allgemeiner Verbreitung des Infektionserregers im Körper gegenüber stehen andere Fälle, in denen die Verbreitung der Bakterien auf gewisse Gebiete oder Organe des Körpers beschränkt ist. So finden wir z. B. bei der Cholera die Erreger nur im Darne und in der Darmwand, sonst nirgends; bei dem Wundstarrkrampf (Tetanus), bei der Diphtherie finden wir sie (wie bereits oben, p. 315, angeführt) nur an der Infektionsstelle und in ihrer nächsten Umgebung in Vermehrung. Es ist klar, dass die schweren Allgemeinsymptome dieser Krankheiten nicht direkte Folge der Bakterienvermehrung sein können, sondern dass die durch die Bakterien gebildeten giftigen chemischen Körper es sind, welche, von der Vermehrungsstelle der Bakterien aus in den Körper eingedrungen, diese Symptome veranlassen. Bleiben die Bakterien lokalisiert, so kann, wie bei den eben genannten Krankheiten, eine Genesung des Körpers eintreten.

Bei manchen lokalen Infektionen ist der Ausgang in Genesung die Regel; dies sehen wir z. B. an den in unserer Haut so oft auftretenden Furunkelbildungen, die ihre Entstehung einer lokalen Hautinfektion durch Bakterien verdanken. Zu den lokalen Infektionen gehört z. B. auch die Zahnkaries, welche nach den Ermittlungen von W. D. Miller³ dadurch zu Stande kommt, dass zunächst eine Entkalkung des Schmelzes resp. des Zahnbeins durch saure Flüssigkeiten (saure Gärungsprodukte) eintritt, und dass dann das entkalkte Zahnbein, die leimgebende Grundsubstanz desselben, von (verflüssigenden) Bakterien befallen wird, welche die Erweichung und Zerstörung der-

¹ Pyäemie bei Kaninchen. (R. Koch, Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig. 1878. p. 54 ff.).

² E. Fraenkel. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 561 ff.; Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 35. 1904. p. 115.

³ W. D. Miller, Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig. G. Thieme. 1889; 2. Aufl. 1892.

selben bewirken¹. (Bei den Fleischfressern, bei denen saure Gärungsprodukte in der Mundhöhle nicht entstehen, kommt Zahnkaries kaum vor².)

Die nahen Beziehungen zwischen Infektion und Intoxikation lassen übrigens eine Tatsache erklärlich erscheinen, die man ohne die Kenntnis dieser Beziehungen schwer verstehen könnte. Es hat sich nämlich gezeigt, dass unter Umständen zwar, bei gewissen Infektionskrankheiten und bei bestimmten Tierspecies, die kleinste Quantität des Infektionsmaterials, eine einzige Bakterienzelle, genügt, um die Infektion zu bewerkstelligen. In anderen Fällen genügt dies durchaus nicht; man muss, um die Infektion zu erzielen, grössere Quantitäten des infektiösen Materials dem Tierkörper einverleiben. Ohne Zweifel sind in solchen Fällen die in den Körper zugleich mit einverlebten giftigen chemischen Körper wesentlich mitbeteiligt an dem Zustandekommen der Infektion, indem sie die — von Natur, wie wir weiterhin noch sehen werden, äusserst bakterienfeindlichen — Gewebs-säfte des Körpers bzw. seine Schutzeinrichtungen überhaupt schädigen und weniger widerstandsfähig machen gegen die eindringenden Bakterien.

Es ist hier der Ort, auf die Verhältnisse einzugehen, welche für das Zustandekommen resp. das Ausbleiben der Erkrankung nach der Einführung von Infektionserregern in den Tierkörper wesentlich bestimmend sind. Wir werden besonders die auf Immunität und Schutzimpfung bezüglichen Fragen einer Betrachtung zu unterwerfen haben.

Wenn ein tierischer Organismus für eine bestimmte Infektionskrankheit unempfindlich ist, so nennt man ihn „immun“ gegen diese Krankheit. Man sagt auch, er verhalte sich refraktär gegen die Einverleibung des bestimmten Infektionserregers. Die Immunität gegen eine bestimmte Krankheit kann, wie wir bereits oben (p. 298) angedeutet haben, eine allgemeine Eigenschaft aller Mitglieder der betreffenden Tierspecies sein; man spricht in diesem Falle von der natürlichen Immunität der Species. Sie kann aber auch einzelne Individuen einer im Übrigen für die bestimmte Infektionskrankheit emp-

¹ Über die Bakterienarten, welche hierbei eine Rolle spielen, cf. die Inaug.-Diss. von C. Jung, Berlin 1892. Vergl. auch die zusammenfassende Darstellung desselben Autors über das Wesen der Zahnkaries im Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. p. 624ff. und p. 688ff. — Über die „Bakteriopathologie der Zahnpulpa“ hat W. D. Miller (Verhandl. d. Deutschen Odontologischen Ges. Bd. 6. 1894. [Orig.-Ref. Centr. f. Bakt. Bd. 16. p. 447ff.]) ausführliche Untersuchungen publiciert.

² cf. Miller. Centr. f. Bakt. Bd. 16. p. 692.

fänglichen Tierspecies betreffen. In dem letzteren Falle handelt es sich um individuelle Immunität.

Die individuelle Immunität kann unbekannte Ursachen haben; sie kann aber auch — auf natürliche oder künstliche Weise — erworben sein. Wenn ein Kind Scharlach überstanden hat, so ist es in der Regel für das weitere Leben gegen eine erneute Scharlacherkrankung gefeit. Hier haben wir es mit einer zufälligen, natürlichen Immunisierung zu tun. Die Immunisierung kann aber auch absichtlich, künstlich zu Stande gebracht werden, und zwar durch Einverleibung eines bestimmten, je nach den verschiedenen Krankheiten verschiedenen Impfstoffes, eines „Vaccin“ in den Organismus.

Bekanntlich wird seit einem Jahrhundert die (von Jenner eingeführte) Schutzimpfung gegen die Menschenpocken geübt. Es handelt sich hier um eine rein empirische Sache. Man hatte beobachtet, dass Menschen, die sich mit dem Inhalte der Kuhpocken infizierten, eine leichte lokale Erkrankung bekamen, und dass das Überstehen dieser leichten Erkrankung Immunität verlieh gegen die Infektion mit den Menschenpocken. Es liegt hier eine merkwürdige, aber uns leider noch völlig dunkle Beziehung zwischen zwei von einander verschiedenen Krankheiten vor. Wir wissen nur, dass diese Beziehung existiert. Wir erzeugen bei der Kuh oder beim Kalb durch Impfung absichtlich eine Infektionskrankheit; wir entnehmen von dem kranken Tiere Krankheitsstoff und impfen denselben dem menschlichen Organismus ein; wir sehen, dass der letztere danach erkrankt; aber wir sehen diese Erkrankung sehr gern, weil wir wissen, dass das Überstehen derselben den Organismus vor einer weit gefährlicheren Krankheit schützt. Wir tun dies Alles, trotzdem wir weder den Erreger der Kuhpocken, noch den der Menschenpocken kennen (cf. p. 307). Wie dem aber auch sei, jedenfalls ist hier die Immunität gegen die eine Krankheit durch das Überstehen einer anderen — mit der ersten vielleicht nahe verwandten — Krankheit, die durch künstliche Impfung erzeugt wurde, hervorgebracht worden.

In anderen Fällen, und zwar, wie wir weiter sehen werden, bei einer Reihe von Infektionskrankheiten, deren Erreger wir genau kennen, geschieht die Immunisierung nach dem Vorgange von Pasteur durch Einverleibung des Erregers derselben Krankheit, gegen die wir den Organismus schützen wollen. Die Eigenschaften des in den Organismus einzubringenden Krankheitserregers müssen hier jedoch in der Weise abgeändert sein, dass eine verderbenbringende Infektion nicht etwa durch die Impfung selbst schon erfolgt.

Die erste Entdeckung auf diesem Gebiete wurde 1880 von Pasteur¹ gemacht. Pasteur fand, dass Hühner — welche bekanntermassen für die Infektion mit den „Hühnercholera-bakterien“ im höchsten Grade empfänglich sind und nach der Einverleibung dieser Bakterien in ihren Körper ausnahmslos an einer schweren Allgemeinerkrankung, der Hühnercholera-septicaemie, sterben — nur lokal und vorübergehend erkranken, wenn man ihnen solche Hühnercholera-bakterien unter die Haut bringt, die in den künstlichen Kulturen bereits längere Zeit (eine Reihe von Monaten) sich selbst überlassen gestanden haben. Nach dem Überstehen dieser lokalen Erkrankung zeigten sich die Hühner gegen die Impfung mit den wirksamsten, frischesten Hühnercholera-bakterien immun. Durch das längere Stehen der ursprünglich so verderbenbringenden Bakterienkulturen haben dieselben demnach an ihrer Giftigkeit für den Organismus des Huhns, an ihrer „Virulenz“, erheblich eingebüsst.

Wir haben hier den Ausdruck „Virulenz“ gebraucht; es ist deshalb gerechtfertigt, dass wir uns über die Bedeutung dieses Begriffes informieren. Man bezeichnet im Allgemeinen einen gerade vorliegenden Stamm pathogener Mikroorganismen als „virulent“, wenn er die Fähigkeit besitzt, in den Tierkörper eingebracht, denselben zu schädigen. Je intensiver *ceteris paribus* die Schädigung ist, nach je kürzerer Inkubationszeit also die auf die Einimpfung folgende Erkrankung eintritt, je rapider die Krankheitssymptome auf einander folgen, je schneller der event. eintretende tödliche Ausgang erfolgt, endlich, je weniger man von dem infektiösen Material zur Einimpfung braucht, um *ceteris paribus* dieselben Erscheinungen hervorzurufen, um so „virulenter“ ist der in Frage stehende Kulturstamm.

Es ist nun wichtig, zu wissen, dass eine bestimmte Bakterienkultur, die für eine bestimmte Tierspecies äusserst virulent ist, damit nicht ohne Weiteres auch für andere — im Übrigen für die fragliche Bakterienart empfängliche — Tierspecies ebenfalls äusserst virulent zu sein braucht. So kann z. B., wie R. Koch und Petruschky² fanden, der Streptokokkus des Erysipels — welcher bei kutaner Impfung bekanntermassen sowohl beim Menschen wie bei dem Kaninchen typisches Wunderysipel zu erzeugen vermag — gelegentlich in einem bestimmten Kulturstamm für das Kaninchen die äusserste Virulenz besitzen, ohne dass derselbe Kulturstamm — auch in sehr hohen Dosen —

¹ Pasteur. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 91. 1880. p. 673.

² Koch und Petruschky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 478.
Günther, Bakteriologie. 6. Auflage. 21

beim Menschen irgend welche krankhaften Veränderungen hervorzurufen vermag. Man kann deshalb im Einzelfalle überhaupt nicht schlecht-hin von „Virulenz“ sprechen, sondern muss stets angeben, für welche Tierspecies die Virulenz besteht.

Hat ein Kulturstamm, welcher zunächst für eine bestimmte Tierspecies einen bestimmten Grad der Virulenz besass, die letztere mehr oder weniger eingebüsst — wie es in dem oben besprochenen Pasteurschen Falle an den Hühnercholeraabakterienkulturen beobachtet wurde —, so nennt man so veränderte Kulturen, so veränderte Bakterien abgeschwächt; und es hat sich in der Folge gezeigt, dass eine solche Abschwächung, ein solcher Verlust der Virulenz ursprünglich virulenter Bakterien nicht allein bei den Erregern der Hühnercholera, sondern bei den meisten pathogenen Bakterienarten beobachtet werden kann. Ebenso hat es sich weiterhin auch gezeigt, dass die Impfung mit abgeschwächtem Material bei einer ganzen Reihe von Infektionskrankheiten Immunität hervorbringt gegen die Impfung mit virulentem Material.

Durch welche Einflüsse werden aber virulente Bakterien abgeschwächt? Was diese Frage angeht, so gibt es eine ganze Anzahl Methoden, mit Hülfe deren man virulente Bakterien abzuschwächen vermag. In dem vorher erwähnten Falle der Hühnercholera war es das längere Stehen der Kulturen, welches die Abschwächung zu Wege brachte; und Pasteur war der Ansicht, dass der lange dauernde Einfluss des atmosphärischen Sauerstoffs wesentlich dabei beteiligt sei.

Ausserdem ist es eine bei vielen pathogenen Bakterienarten gemachte Beobachtung, dass die Virulenz geschädigt wird, wenn die Bakterien längere Zeit auf künstlichem Nährboden weitergezüchtet werden, ohne den Tierkörper zu passieren. (Es ist deshalb im Laboratorium behufs der Erhaltung der Virulenz bei pathogenen Bakterienkulturen die Regel, dieselben — in nicht zu langen Zwischenpausen — ab und zu durch den Körper empfänglicher Versuchstiere zu schicken. Dadurch erhält sich nicht allein die Virulenz; sie wird sogar gewöhnlich gesteigert. Und wenig virulente Kulturen können auf diese Weise gelegentlich wieder zur vollen Virulenz zurückgebracht werden.)

Ferner kann eine Abschwächung virulenter Bakterienkulturen durch chemische Mittel bewirkt werden. So fanden z. B. (1883) Chamberland und Roux¹, dass Karbolsäure oder Kaliumbichromat,

¹ Chamberland et Roux. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 96. 1883. p. 1088.

in sehr geringen Proportionen den Nährböden zugesetzt, die Virulenz aufgeimpfter Milzbrandbakterien abschwächen. Dieselben Autoren¹ zeigten ferner, dass Milzbrandsporen, mit dünner Schwefelsäure (1:200) behandelt, in ihrer Virulenz leiden. Geppert² konstatierte (1890), dass dünne (0,1 — 0,2 proc.) wässrige Chlörlösung die Virulenz von Milzbrandsporen in wenigen Sekunden so abschwächt, dass sie bei Versuchstieren keine Infektion mehr zu machen vermögen, obgleich diese Sporen auf künstlichem Nährboden immer noch zur Entstehung von Kulturen Veranlassung geben können.

Auch durch physikalische Beeinflussungen kann pathogenes Bakterienmaterial in seiner Virulenz heruntergesetzt werden. So fand Arloing³ (1885), dass die Virulenz von Milzbrandkulturen durch Sonnenbelichtung abgeschwächt wird.

Auch ein längeres Austrocknen kann abschwächend wirken; dies ist z. B. nach der Entdeckung Pasteurs⁴ bei dem (seiner Natur nach allerdings noch unbekannten) Virus der Hundswut der Fall.

Von ganz besonderer Bedeutung haben sich thermische Einflüsse von abschwächender Wirkung auf virulentes Bakterienmaterial gezeigt. Geppert⁵ konstatierte (1890), dass Milzbrandsporen, wenn sie in siedendes Wasser gebracht werden, zunächst die Fähigkeit verlieren, Infektionen bei Versuchstieren hervorzurufen (nach 2 Minuten langer Beeinflussung starb kein geimpftes Meerschweinchen mehr; aber selbst nach 5 Minuten langer Beeinflussung entstanden aus den beeinflussten Sporen noch Kulturen auf künstlichem Nährboden). Für Milzbrandbacillen (nicht Sporen) zeigte Toussaint⁶ (1880), dass sie durch eine 10 Minuten lange Erwärmung auf 55° C. so beeinflusst werden, dass damit geimpfte Tiere nicht an Milzbrand erkranken.⁷ In

¹ Chamberland und Roux. Ebenda. p. 1410.

² Geppert. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 12. p. 273.

³ Arloing. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 101. 1885. p. 535.

⁴ Pasteur. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. 26 oct. 1885.

⁵ Geppert. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 11. p. 248.

⁶ Toussaint. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 91. 1880. p. 303.

⁷ Toussaint, welcher zugleich feststellte (ebenda p. 135), dass auf diese Weise vorbehandelte Tiere durch diese Impfung gegen Infektion mit virulentem Milzbrand immun werden, war der Meinung, dass bei der oben genannten Erwärmung auf 55° die Bacillen getötet werden. Durch Pasteur, Chamberland und Roux (Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 92. 1881. p. 663) wurde diese Meinung als irrig erwiesen, also festgestellt, dass es sich bei der Toussaintschen Erwärmung um einen Abschwächungsvorgang handelte.

ähnlicher Weise konstatierte Chauveau¹ (1883) eine Abschwächung der Virulenz der Milzbrandbacillen durch 3 Stunden langes Erwärmen auf 47° C.; so behandeltes Bacillenmaterial tötete Meerschweinchen nicht mehr. Sicherer als die genannten kurzen Erhitzungsproceduren wirkt behufs der Abschwächung nach der Ermittlung Pasteurs beim Milzbrandbacillus die Kultivierung des Materials bei Temperaturen, die nahe an der Grenze liegen, unterhalb deren dasselbe überhaupt noch zu wachsen vermag (siehe p. 325).

Ausserdem beobachtet man eine Abschwächung der für eine bestimmte Tierspecies geltenden Virulenz mitunter auch dann, wenn man das betreffende pathogene Bakterienmaterial durch einen andersartigen Tierkörper passieren lässt. Pasteur² hat z. B. (1883) gefunden, dass für Schweine virulente Schweinerotlaufbacillen die Virulenz für Schweine verlieren, wenn man sie mehrfach den Kaninchenkörper passieren lässt.

Alles in Allem pflegen Abschwächungsvorgänge also dann einzutreten, wenn man virulente Bakterien in Aussenverhältnisse versetzt, welche ihnen ungünstig sind und ihrer eigentlichen Natur wenig entsprechen.

Was ist nun das Wesen der Abschwächung? Wie unterscheiden sich abgeschwächte Bakterien, abgesehen von der Veränderung der Virulenz, von gleichnamigen virulenten Bakterien? Durch umfangreiche Versuche, welche Smirnow³ in dem Institut von Flügge angestellt hat, hat sich als ziemlich allgemein zutreffend die Tatsache herausgestellt, dass der Verlust der Virulenz mit einer allgemeinen Degeneration des betreffenden Bakterienstammes verbunden ist. Die abgeschwächten Bakterien wachsen auf dem künstlichen Nährboden im Allgemeinen langsamer als die virulenten, die sporenbildenden unter ihnen zeigen sich in der Sporenbildung verlangsamt, die abgeschwächten Kulturen sind in jeder Beziehung weniger kräftig als die virulenten Kulturen. Es muss jedoch bemerkt werden, dass das genannte Gesetz ganz allgemein gültig doch nicht ist. So befanden sich, wie Behring⁴ mitgeteilt hat, seinerzeit im Kochschen Institute Milzbrandbacillenkulturen, welche bei erheblicher Abschwächung ihrer Virulenz in ihren sonstigen Fähigkeiten, in der Schnelligkeit des

¹ Chauveau. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 96. 1883. p. 556.

² Pasteur et Thuillier. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 97. 1883. p. 1169.

³ Smirnow. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888.

⁴ Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 137.

Wachstums, der Sporenbildung etc. sich wie die kräftigsten, virulentesten Milzbrandkulturen verhielten.

Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass eine einmal eingetretene Abschwächung sich bei fortgesetzten Übertragungen in immer frischen Nährboden hinein entweder dauernd oder doch für längere oder kürzere Zeit zu erhalten pflegt; d. h. die einmal durch ungünstige äussere Verhältnisse modifizierten Bakterien erlangen bei Wiederherstellung günstigster Kulturbedingungen ihre früheren normalen Eigenschaften durchaus nicht sofort, mitunter sogar überhaupt nicht, wieder. Die durch schädigende Beeinflussungen des Bakterienmaterials geschaffenen „physiologischen Varietäten“ scheinen ihre (neuen) Eigenschaften um so sicherer zu bewahren, je langsamer der Abschwächungsprocess stattgefunden hat.¹

Durch die Impfung mit abgeschwächten Infektionsstoffen hat man nun gegen eine ganze Reihe von Krankheiten künstliche Immunität zu erzeugen vermocht. Ausser der Hühnercholera (cf. oben p. 321) war es zunächst der Milzbrand, gegen den eine künstliche Immunisierung durch Einimpfen in bestimmter Weise künstlich zubereiteter Vaccins ermöglicht wurde. Toussaint (cf. p. 323) erhielt durch 10 Minuten lange Erwärmung virulenter Milzbrandbacillen (Blut von Milzbrandtieren) auf 55° C. Vaccins. Chauveau (cf. p. 324) erhielt in ähnlicher Weise Vaccins durch 3 Stunden lange Erwärmung von Milzbrandbacillen auf 47° C. Pasteur² stellt sich seine Vaccins („premier vaccin“ von schwächerer, „deuxième vaccin“ von stärkerer Virulenz) dar durch Kultivierung der Milzbrandbacillen in (neutraler Hühner-) Bouillon bei einer Temperatur zwischen 42 und 43° C. (cf. p. 324). Bei einer Nachprüfung des genannten Pasteurschen Verfahrens durch Koch, Gaffky und Loeffler³ zeigte es sich, dass bei 42,8° C. am 6., bei 42,6° C. am 10. Tage die Virulenz des „Mäusemilzbrandes“ (entsprechend dem Pasteurschen Vaccin I [premier vaccin]) erreicht wird, d. h. derjenige Virulenzgrad, bei dem die Milzbrandbakterien zwar noch Mäuse, aber nicht mehr grössere Tiere (Kaninchen, Hammel) töten.

Auch für den Rauschbrand, eine in vielen Gegenden häufig vorkommende Krankheit der Rinder, wurde, und zwar durch Arloing,

¹ Vergl. R. Koch, Gaffky und Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 163.

² Pasteur, Chamberland et Roux. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 92. 1881. p. 431 ff.

³ Koch, Gaffky und Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 162.

Cornevin und Thomas¹, eine künstliche Immunisierung aufgefunden. Die genannten Autoren erhitzten das getrocknete, sehr infektiöse Fleisch der an Rauschbrand verendeten Tiere auf 100° C. und erzielten dadurch einen Vaccin.

Gegen den Schweinerotlauf kann man nach der Entdeckung Pasteurs Schweine dadurch immunisieren, dass man ihnen Schweinerotlaufbacillen einverleibt, die in der oben (p. 324) angegebenen Weise durch das Passieren des Kaninchenkörpers abgeschwächt wurden.

Endlich kann man auch, wie ebenfalls Pasteur gefunden hat (cf. oben p. 323), gegen die Hundswut, deren Erreger wir im Übrigen noch ganz und gar nicht kennen, Hunde durch Einimpfung abgeschwächten Infektionsmaterials immunisieren. Die Abschwächung wird in diesem Falle dadurch bewerkstelligt, dass man kleine Stücke der nervösen Centralorgane an Hundswut verendeter Tiere, in welchen das noch unbekannte Gift der Hundswut enthalten ist, längere oder kürzere Zeit in trockener Luft der Austrocknung überlässt.

Fassen wir nun diejenigen Krankheiten in's Auge, deren Erreger bekannt sind, und bei denen durch Einimpfung der abgeschwächten Bakterien eine künstliche Immunisierung des Tierkörpers gegen die Infektion mit virulenten Bakterien erfolgt, so drängen sich uns mehrere Fragen auf: Was wird im Tierkörper aus den demselben eingepfunden abgeschwächten Bakterien? Welche Veränderungen erleidet der Tierkörper bei dem Immunisierungsakte? Wodurch wird er in den Stand gesetzt, die Einimpfung virulenten Materials schadlos zu ertragen? Was geschieht mit den dem immunen Tiere eingepfunden virulenten Bakterien?

Stellen wir uns zunächst die Vorfrage: Was wird überhaupt aus irgend welchen Bakterien, die dem Tierkörper einverleibt werden? Vermag der Organismus die Bakterien etwa auf dem Wege der Nieren, des Darms, der Haut etc. auszuschcheiden? Nun, dies ist im Allgemeinen nicht der Fall.² In den Tierkörper eingebrachte Bakterien können ein

¹ Arloing, Cornevin et Thomas, *Le charbon symptomatique du bœuf*. 2. éd. Paris. 1887.

² In einzelnen Fällen ist Ausscheidung pathogener Bakterien durch Nieren, Darm, Haut etc. beobachtet. So sahen z. B. Biedl und Kraus (*Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* Bd. 37. 1895. p. 1ff.) bei Hunden und Kaninchen die intravenös injicierten Bakterien (*Staphylococcus aureus*, *Bact. coli*, Milzbrandbacillen) regelmässig schon nach wenigen Minuten im Harn erscheinen. Genauere Untersuchung der Nieren ergab, dass die Bakterien hier durch die normalen Gefässwandungen hindurchgetreten waren. (Vergl. auch die Arbeit der Autoren: *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 26. 1897.) Nach Opitz (Arbeit aus dem Flüggeschen Institut, *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 29. 1898. p. 549) tritt ohne vor-

verschiedenes Schicksal erleiden: Sie werden **entweder** durch die Säfte des Körpers abgetötet (s. weiter unten) und dann, event. unter Vermittelung gewisser Zellen (Leukocyten, Gefässendothelien in Milz, Leber und Knochenmark) aufgelöst und endgültig vernichtet. Dieser Vorgang spielt sich dann ab, wenn es sich um eine Bakterieneinverleibung handelt, die für das betreffende Tierindividuum unschädlich ist oder bei demselben wenigstens keine direkte Schädigung zu bewirken vermag — sei es nun, dass es sich um eine für die betreffende Tier-species überhaupt nicht pathogene Bakterienart handelt, sei es, dass die Menge der einverlebten pathogenen Bakterienindividuen zu klein ist, um direkte Schädigungen zu bewirken. Zu bemerken ist hier, dass (wie bereits oben p. 297 angedeutet) bei dem Absterben der Bakterien im Tierkörper giftige Stoffe aus den Bakterienzellen frei werden können, die ihrerseits das Tier in geringerem oder stärkerem Grade schädigend beeinflussen. Hierbei handelt es sich aber selbstverständlich nicht um eine direkte Schädigung, die die Bakterien auf den Tierkörper ausüben, sondern ausschliesslich um eine indirekte, in Folge des Absterbens der Bakterien im Tierkörper zu Stande kommende. Die **zweite Eventualität** ist die, dass die dem Körper einverlebten Bakterien in demselben nicht zu Grunde gehen, sondern eine Infektion desselben bewirken, d. h. sich mehr oder weniger stark vermehren und, event. unter Mitwirkung producierter Gifte, den Tierkörper schädigen (vgl. p. 315). Diese Schädigung ist in erster Linie eine direkte; dass auch in diesem Falle daneben noch in indirekter Weise Schädigungen durch giftige, absterbenden Bakterienzellen entstammende Körper statthaben, wurde bereits oben (p. 297) bemerkt.

Kehren wir nun zu den vorher (p. 326) aufgeworfenen Fragen zurück, so ist Folgendes zu sagen: Die abgeschwächten Bakterien, welche dem für die gleichnamigen virulenten Bakterien empfänglichen Tierkörper einverleibt werden, und ebenso die virulenten Bakterien, welche dem künstlich gegen die Infektion immun gemachten Tierkörper eingimpft werden, fallen in dem tierischen Organismus der Vernichtung nach dem oben angegebenen Schema anheim.¹

Was die Frage angeht, in welcher Weise der Tierkörper bei der Immunisierung verändert wird, welche Vorgänge schliesslich der Grund

ausgehende Schädigungen des Gewebes — z. B. chemische oder mechanische Verletzung der Gefässwände und Nierenepithelien nach Injektion von Bakterienmaterial in die Blutbahn — eine Ausscheidung von Bakterien durch die Nieren nicht ein.

¹ cf. Flügge und Bitter. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 299 ff.; Emmerich und di Mattei. Fortschr. d. Med. 1888. No. 19.

sind, dass der Körper die spätere Einführung virulenten Infektionsstoffes unbeschädigt übersteht, so sind zur Erklärung dieser Dinge eine ganze Reihe von Hypothesen aufgestellt worden. Die „Erschöpfungshypothese“ von Klebs und Pasteur, eine Hypothese, welche heute wohl völlig verlassen ist¹, nahm an, dass bei der Immunisierung eine Erschöpfung des Körpers an gewissen für die Bakterien notwendigen Nährstoffen eintritt, und dass in Folge dieser Erschöpfung die späterhin in den Körper eindringenden virulenten Bakterien in demselben nicht zu gedeihen vermögen. Eine andere Hypothese, die „Retentionshypothese“ von Chauveau, nimmt an, dass bei der Immunisierung gewisse Stoffwechselprodukte der Bakterien in dem Tierkörper zurückgehalten werden, die eine spätere Ansiedelung virulenter Bakterien verhindern. Wir werden sehen, dass diese Hypothese der Sache viel näher kommt.

Eine dritte Hypothese, welche Metschnikoff auf seine „Phagocytentheorie“ gegründet hat, nimmt an, dass gewisse Körperzellen, nämlich die weissen Blutkörperchen und grössere Orgazellen („Phagocyten“, Fresszellen), denen die Phagocytentheorie überhaupt die Fähigkeit zuspricht, Bakterien aktiv anzugreifen und „aufzufressen“, bei dem Immunisierungsakte sich in der Bakterienvernichtung an den abgeschwächten Bakterien üben und hierdurch die Fähigkeit erlangen, die später in den Körper eindringenden virulenten Bakterien ebenfalls zu vernichten.

An dieser Stelle mögen einige Worte über die Phagocytentheorie selbst Platz finden. Es handelt sich bei den „phagocytischen“ Erscheinungen, bei der „Phagocytose“, gewöhnlich um die (sehr häufig zu beobachtende) Tatsache, dass dort, wo im Tierkörper Bakterien zu Grunde gehen, sich Leukocyten finden, welche in ihrem Leibe vielfach Bakterien erkennen lassen, deren Aussehen und deren Verhalten bei der Färbung dafür sprechen, dass sie in Degeneration begriffen sind. Während nun Metschnikoff, wie bereits erwähnt, die Sache so auffasst, dass die Körperzellen hier die direkten Angreifer, das direkte bakterienschädigende Moment gewesen sind, erklären andere Autoren, speciell z. B. C. Weigert, den Process in der Weise, dass eine Aufnahme der Bakterien seitens der Leukocyten im Allgemeinen erst dann erfolgt, wenn die Bakterien anderweitig bereits geschädigt sind. Im Grunde genommen lassen sich diese beiden Anschauungsweisen sehr wohl vereinigen, da wir (siehe unten p. 333) durch die Untersuchungen von H. Buchner wissen, dass die Leukocyten bakterienschädigende

¹ Vergl. Flügge und Bitter. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 222, 291ff.

lösliche Stoffe enthalten, welche unter gewissen Bedingungen aus der Zelle frei werden und in die umgebende Flüssigkeit, in die Körpersäfte, übertreten. Buchner, welcher ferner (cf. hinten unter „Eitermikrokokken“) an einer grösseren Reihe von Bakterienarten den Nachweis geführt hat, dass die in der Bakterienzelle vorhandenen Eiweisskörper (Proteine: cf. vorn p. 88) Leukocyten-anlockend (positiv chemotaktisch) wirken, denkt sich die phagocytischen Vorgänge ihrer Entstehung nach folgendermassen¹: Die Körpersäfte sind (siehe unten p. 330) im Allgemeinen mit bakterienschädigenden Eigenschaften ausgestattet. Je stärker nun im gegebenen Falle ein Mikroorganismus durch die Körpersäfte des betreffenden Tierorganismus geschädigt wird, um so mehr kommt es zur Proteinausscheidung aus den Mikroorganismen und in Folge dessen zur Anlockung von Leukocyten. (Die Ausscheidung plasmatischer Inhaltsbestandteile aus der Bakterienzelle beginnt nach Buchners Ansicht² sofort, wenn die Bakterien in ungünstige Lebensbedingungen geraten.) Ist es dann zur Ansammlung von Leukocyten in der Nähe der Bakterien gekommen, so werden die letzteren, die sich bereits in geschädigtem Zustande befinden, durch die Leukocyten aufgenommen.

Nach dieser Abschweifung wenden wir uns unserem eigentlichen Thema wieder zu: Die oben (p. 328) referierten Hypothesen waren sämtlich aufgestellt worden zur Verständlichmachung der Vorgänge, die bei der künstlichen Immunisierung durch Einverleibung abgeschwächten Bakterienmaterials in den Körper statthaben. Ganz neue Gesichtspunkte aber wurden geschaffen durch die Entdeckung von Salmon und Smith³ (1887), dass eine Immunisierung auch möglich ist ohne die Mitwirkung lebenden Bakterienmaterials, d. h. dass es eine Immunisierung auf rein chemischem Wege gibt. Den genannten Autoren gelang es, Tauben gegen Hog-Cholera (amerikanische Schweineseuche) zu immunisieren durch Einverleibung der bakterienfreien, gelösten Stoffwechselprodukte von Hogcholerakulturen.

Dieser Entdeckung folgten alsbald eine Reihe analoger Beobachtungen von anderen Seiten. In demselben Jahre (1887) nämlich gelang eine Immunisierung auf rein chemischem Wege Foà und

¹ H. Buchner. Centralbl. f. Bakt. Bd. 10. 1891. p. 713.

² H. Buchner. cf. ebenda p. 735.

³ D. E. Salmon and Th. Smith, Experiments on the production of immunity by the hypodermatic injection of sterilized cultures. (Medic. Congress Washington, 6. Sept. 1887. — Med. News. 1887. vol. 2. No. 12. p. 343.)

Bonome¹ bei Kaninchen gegen Infektion mit *Proteus vulgaris*, Roux und Chamberland² bei Meerschweinchen gegen malignes Ödem, Roux³ bei Meerschweinchen gegen Rauschbrand, Charrin⁴ bei Kaninchen gegen die *Pyocyaneus*-Infektion.

Durch diese Entdeckungen, welche mit einem Schlage die ganze Frage der künstlichen Immunisierung auf das chemische Gebiet hinüber warfen, war der sichere Nachweis erbracht, dass — wenigstens in den beobachteten Fällen — eine chemische Veränderung der Säfte des Körpers bei resp. nach dem Immunisierungsakte stattfindet, welche den Körper resistent macht gegen den Angriff des virulenten Bakterienmaterials.

Fast zu gleicher Zeit mit der Entdeckung der chemischen Immunisierung wurden Tatsachen bekannt, die sich zwar lediglich auf die normalen, unveränderten Körpersäfte bezogen, die aber doch die Ermittlungen über die Möglichkeit der chemischen Immunisierung nur zu stützen geeignet waren. Es wurde nämlich — die erste derartige Beobachtung stammt von Fodor⁵ (1887) — konstatiert, dass die Säfte des normalen lebenden Körpers, speciell das Blut, bakterienvernichtende Eigenschaften besitzen. Der Vorgang, den man experimentell beobachten kann, ist im Allgemeinen der, dass das Bakterienmaterial, welches in frisch aus der Ader entnommenes Tierblut eingebracht wird, zunächst erheblich geschädigt wird in der Weise, dass ein grosser Teil der Bakterienzellen abgetötet wird. Erst nach einer Reihe von Stunden lässt die bakterientötende Kraft des Blutes nach; und dann vermögen sich die event. entwicklungsfähig gebliebenen Bakterienzellen auf Kosten des unwirksam gewordenen Blutes zu vermehren. Unter den ersten Autoren, welche sich um die experimentelle Feststellung der bakterienfeindlichen („baktericiden“, „mikrobiciden“) Eigenschaften der normalen tierischen Körpersäfte, speciell des Blutes, verdient gemacht haben, sind ausser Fodor besonders Nuttall⁶ (Untersuchungen im Flüggeschen Institut),

¹ Foà e Bonome. *Giornale della R. accad. di med. di Torino*. 1887. No. 11—12.

² Roux et Chamberland. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. 1887. No. 12. p. 566ff.

³ Roux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. 1888. No. 2. p. 49.

⁴ Charrin. *Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris*. t. 105. 1887. p. 756.

⁵ Fodor. cf. *Deutsche med. Wochenschr.* 1887. No. 34.

⁶ Nuttall. *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 4. 1888.

Behring¹ und H. Buchner² zu nennen. Es wurde gleichzeitig konstatiert, dass die bakterienschädigende Eigenschaft des frischen Blutes auch dem daraus gewonnenen frischen Blutserum zukommt; und Buchner³ ermittelte (1889), dass im (zellenfreien) Blutserum enthaltene Eiweisskörper — von Buchner später⁴ „Alexine“⁵ genannt — der Träger dieser Eigenschaft seien.

Buchner stellte bei seinen Untersuchungen fest, dass das Serum durch Dialysieren gegen destilliertes Wasser (nicht durch Dialysieren gegen physiologische Kochsalzlösung), ferner durch einstündiges Erwärmen auf 55° C. oder durch sechsständiges Erwärmen auf 52° C. seine Wirksamkeit verlor — an Blut hatte bereits vorher Nuttall⁶ die Tatsache festgestellt, dass es durch Erhitzung auf die genannten Temperaturen seine baktericide Wirkung verliert —: die „Alexine“ werden in unwirksamen Zustand übergeführt. (Die Buchnerschen Untersuchungen wurden an Kaninchen- und Hundeblut mit Typhusbacillen angestellt.) Buchner⁷ fand weiter, dass das Serum durch Wasserzusatz seine Aktivität verlor, dieselbe aber durch Zusatz von Chlornatrium, ebenso auch durch Zusatz anderer Neutralsalze wiederbekam. Ferner stellte Buchner⁸ fest, dass die Zugabe von Ammoniumsulfat (auch andere Neutralsalze taten es, aber Sulfate, namentlich Ammoniumsulfat, wirkten am besten) zu dem verdünnten Serum die Resistenz desselben gegen Erhitzung um etwa 10 Temperaturgrade steigerte. (In dieser Beziehung ähnlich verhalten sich, wie bereits vorher durch Biernacki⁹ [im Laboratorium von W. Kühne] gefunden wurde, Enzyme und, wie Buchner¹⁰ fand, auch das Tetanus- und Diphtheriegift sowie Milzbrandsporen. Von allen diesen Dingen konnte nachgewiesen werden, dass ihre Resistenz gegen Erhitzung durch Anwesenheit von Salzen [namentlich Ammoniumsulfat] gesteigert wird.)

Haben wir oben gesagt, dass frisch dem Tierorganismus entnommenes Blut ganz im Allgemeinen baktericide Eigenschaften besitzt,

¹ Behring. Centralbl. f. klin. Med. 1888. No. 38.

² H. Buchner. Centralbl. f. Bakt. Bd. 5. 1889. No. 25; Bd. 6. 1889. No. 1 und 21; Arch. f. Hyg. Bd. 10. 1890.

³ Buchner. Centralbl. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 562.

⁴ Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1891. p. 437.

⁵ Hergeleitet von ἀλέειν (= abwehren). „Alexine“ = Abwehrstoffe.

⁶ Nuttall. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 389.

⁷ Buchner. Arch. f. Hyg. Bd. 17. 1893. p. 139 und 142.

⁸ Buchner. Ebenda. p. 149.

⁹ Biernacki. Zeitschr. f. Biol. Bd. 28. 1891. p. 53.

¹⁰ Buchner. Arch. f. Hyg. Bd. 17. 1893. p. 165, 169.

so müssen wir dem hier hinzufügen, dass nicht etwa das Blut einer jeden Tierespecies auf jede beliebige Bakterienart schädigend einwirkt, sondern dass in manchen Fällen baktericide Vorgänge völlig vermisst werden. So konstatierte z. B. Buchner¹, dass, während Kaninchen- und Hundeserum Typhusbacillen vernichtet, Rinder- und Pferdeserum typhusbacillenvernichtende Eigenschaften nicht besitzt.

Übrigens wird durch die oben genannten Erhitzungsverfahren, wenn auch in den meisten Fällen, so doch nicht bei einer jeden Art aus dem normalen Tierkörper gewonnenen Serums die baktericide Fähigkeit schlechthin vernichtet. So stellte z. B. Walz² fest, dass das Kaninchenserum durch Erhitzung zwar, wie bereits oben (p. 331) bemerkt, seine Wirksamkeit gegenüber dem Typhusbacillus verliert, dass aber die Wirksamkeit gegenüber dem Milzbrandbacillus dabei erhalten bleibt. Bail³ fand sogar, dass Katzenserum, welches im normalen Zustande auf Milzbrandbacillen nicht wirkte, durch Erhitzung wirksam wurde. Man sieht aus diesen wenigen Beispielen schon, dass die in dem Blute von Tieren sich findenden baktericiden Stoffe keine einheitliche Substanz repräsentieren, sondern dass die Verhältnisse komplizierter liegen.

Während Buchner⁴ seine „Alexine“ als eine Art proteolytischer Enzyme auffasst, vertreten Baumgarten und seine Schule⁵, sowie A. Fischer⁶ den Standpunkt, dass die „sog. Alexinwirkungen“ auf osmotische Vorgänge zurückzuführen seien: bei der Übertragung von einem Medium in das andere treten auf die Bakterienzelle schädigend wirkende osmotische Störungen ein. Hierzu muss bemerkt werden, dass die Ansicht der letztgenannten Autoren allgemeine Anerkennung nicht gefunden hat. Angestellte Nachprüfungen haben ergeben, dass osmotische Vorgänge nicht geeignet sind, die baktericide Wirkung des Serums zu erklären.⁷

Eine hübsche Methode, die baktericiden Wirkungen von Blutserum

¹ Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 9.

² Walz. Habilitationsschr. Erlangen. Braunschweig 1899. p. 32.

³ Bail. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 20.

⁴ Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1899. p. 1262. — Vergl. auch Hegeler. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 115 ff. (Arbeit aus Buchners Institut).

⁵ Vergl. Baumgartens Bakteriolog. Jahresbericht 1899. p. 787 ff.; Walz. I. c. p. 34 ff.; Baumgarten. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 7—9; Finsch. Centr. f. Bakt. I. Bd. 28. 1900. p. 694 ff.

⁶ A. Fischer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 1 ff.; hier wird der Ausdruck „Plasmoptyse“ eingeführt: Platzen der Zellwand (infolge osmotischer Störungen) und Ausfließen oder Hervorschleudern des Protoplasma.

⁷ Vergl. z. B. v. Lingelsheim. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 131 ff.

makroskopisch zu demonstrieren, hat Pettersson¹ (in Buchners Institut) angegeben: Nährgelatine wird im Reagensglas in flüssigem Zustande mit Bakterien versetzt, dann erstarren gelassen; dann wird Serum aufgeschichtet. Man stellt das Röhrchen zunächst einige Tage in Eis ein, um das Bakterienwachstum, während die wirksamen Körper des Serums in die Gelatine hineindiffundieren, zurückzuhalten; bringt man dann das Röhrchen unter normale Temperaturverhältnisse, so bilden sich Bakterienkolonien innerhalb des Nährbodens mit Ausnahme der obersten, durch das Serum beeinflussten Schicht.

Die Alexine oder Abwehrstoffe sind nach Buchner² als Produkte gewisser zelliger Elemente des Organismus, und zwar speciell der Leukocyten³, aufzufassen, wenn die letzteren nach neueren Forschungen auch wahrscheinlich nicht die einzige Quelle der baktericiden Körper des Serums darstellen.⁴ Sehr leukocytenreiche Exsudate, die man sich nach Buchner dadurch verschafft, dass man Aleuronatbrei Kaninchen (intrapleural) oder Meerschweinchen (intrapéritoneal) einspritzt, nehmen durch öfteres Gefrierenlassen und Wiederauftauen an ihrer baktericiden Fähigkeit sehr erheblich zu: Die Leukocyten werden dabei geschädigt, zerfallen; die in ihnen enthaltenen baktericiden Stoffe („Alexine“) werden frei.⁵ (Übrigens ist Hankin⁶ bereits 1892 dafür eingetreten, dass die Alexine von Leukocyten abgesondert werden; er vindiciert diese Fähigkeit den eosinophilen Leukocyten und schlägt für diese Zellen den Namen „Alexocyten“ vor.⁷)

A. Wassermann⁸ hat durch besondere Versuche festgestellt, dass nicht nur in dem frisch dem Körper entnommenen Blute, sondern bereits innerhalb des Körpers im Blute baktericide Stoffe vorhanden sind. Ohne Zweifel spielen diese Stoffe unter den

¹ Pettersson. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 30. 1901. p. 726ff.

² Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. p. 729; Arch. f. Hyg. Bd. 17. 1893. p. 112ff.

³ Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1894. p. 719; ebenda 1897. p. 300.

⁴ cf. z. B. Bail. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 15, 16; Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 190.

⁵ cf. Hahn. Arch. f. Hyg. Bd. 25. 1895. p. 105; Schattenfroh. Münch. med. Wochenschr. 1897. No. 1. p. 4, No. 16. p. 414; Arch. f. Hyg. Bd. 31. 1897. p. 78.

⁶ Hankin. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 22, 23.

⁷ Hankin. Ebenda. p. 824.

⁸ Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 187; s. auch Falloise. Bull. de l'acad. roy. de Belgique. 1903. p. 596.

Ursachen für die natürliche Immunität vielfach eine wesentliche Rolle.¹

Es möge an dieser Stelle bemerkt werden, dass neben dem baktericiden Vermögen des frisch aus dem Tierkörper gewonnenen Blutserums noch eine andere, übrigens bereits länger bekannte² Eigenschaft desselben in dem letzten Jahrzehnt die besondere Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gezogen hat: das Vermögen des frischen Blutserums, Blutkörperchen anderer Tierspecies zu zerstören, aufzulösen („globulicide“, „hämolytische“ Fähigkeit). Auch hier steht, in Analogie mit den Verhältnissen bei den baktericiden Eigenschaften, die Sache so, dass nicht das Serum einer Tierspecies die Blutkörperchen einer jeden anderen Tierspecies vernichtet; sondern die Blutkörperchenzerstörung wird bei bestimmten Kombinationen der Species beobachtet (so werden z. B. die Blutkörperchen des Meerschweinchens durch das Serum der Ziege, des Hundes gelöst), bei anderen vermisst. Bei bestimmten Kombinationen ist die Fähigkeit der Blutkörperchenlösung auch, wie Ehrlich und Morgenroth³ feststellten, eine je nach der Ernährung, Arbeitsleistung etc. des serumliefernden Tieres ganz wechselnde. Durch Daremberg⁴ wurde zuerst festgestellt, dass Erhitzen auf 50—60° C. die globulicide Fähigkeit des Serums (wie die baktericide [cf. oben p. 331]) vernichtet.

Durch Schattenfroh⁵ wurde der Nachweis geführt, dass die baktericiden und die globuliciden Stoffe des normalen Blutserums nicht identisch sind.

Die hämolytisch wirkenden Stoffe des Serums beeinflussen übrigens, wie Bordet⁶ feststellte, nicht die aus den Blutkörperchen durch Wasser extrahierbare Substanz (das Hämoglobin) direkt, sondern ihr eigentliches Protoplasma (Stroma), bei dessen Abtötung das Hämoglobin aus den Blutkörperchen austritt.⁷

Zum Zwecke der Prüfung eines Serums auf hämolytische Fähigkeit wird entweder so verfahren, dass das zu beeinflussende Blut als solches (im defibrinierten Zustande) der Wirkung des Serums ausgesetzt wird, oder dass nicht das Blut als solches, sondern nur die

¹ Vergl. z. B. A. Wassermann. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 117.

² Vergl. hierüber z. B. Uhlenhuth. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 387 ff.

³ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 22.

⁴ Daremberg. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. 19 oct. 1891; Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1891.

⁵ Schattenfroh. Münch. med. Wochenschr. 1898. No. 12.

⁶ Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 264 ff.

⁷ Vergl. H. Sachs. Hofmeisters Beitr. Bd. 2. 1902. p. 129.

Blutkörperchen, befreit von den anderen Blutbestandteilen, mit dem Serum zusammengebracht werden. (Eine Ausschaltung dieser anderen Blutbestandteile [Serum] ist häufig aus dem Grunde geboten, weil, wie Ehrlich¹, M. Neisser², P. Th. Müller³ u. A. feststellten, das Blut normaler Weise vielfach Substanzen enthält, welche der Hämolyse entgegenwirken [Antihämolysine des Normalserums].) In dem ersten Falle wird eine 5proc. Verdünnung des defibrinierten Blutes in 0,85proc. Kochsalzlösung hergestellt, die mit dem zu prüfenden Serum vermischt wird; in dem zweiten Falle werden zunächst die Blutkörperchen in bestimmter Weise vorbereitet. (Es geschieht dies auf die Weise, dass das Blut zunächst defibriniert, dann mit 0,85proc. Kochsalzlösung verdünnt und zentrifugiert wird. Die auscentrifugierten Blutkörperchen werden dann noch mehrfach mit 0,85proc. Kochsalzlösung gewaschen [aufgeschwemmt und wieder auscentrifugiert]). Dann werden die gewaschenen Blutkörperchen in soviel 0,85proc. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, dass das Volumen der Flüssigkeit demjenigen einer 5proc. Lösung der entsprechenden Menge defibrinierten Blutes entspricht; diese Aufschwemmung wird mit dem zu prüfenden Serum zusammengebracht. Die Beeinflussung des verdünnten Blutes bzw. der Blutkörperchenaufschwemmung durch das zu prüfende Serum lässt man im Reagensglase vor sich gehen: die betreffende Flüssigkeit wird mit dem Serum in verschiedenen Verhältnissen versetzt und dann am besten 2 Stunden lang bei 37° C., dann bis zum nächsten Tage im Eisschrank gehalten. Während dieser Zeit senken sich die ungelöst bleibenden Blutkörperchen zu Boden. Je nach dem verschiedenen Grade der eingetretenen Blutkörperchenlösung (Übertritt des Blutfarbstoffs in die Flüssigkeit) ist der Grad und die Verteilung der Färbung, die man dann an der Flüssigkeit beobachtet, verschieden. Hat keine Lösung stattgefunden, so ist die Flüssigkeit wasserklar und ungefärbt geblieben. Im Übrigen sei bezüglich der Technik hämolytischer Versuche auf die Arbeiten von Madsen⁴, Ehrlich und Morgenroth⁵, Sachs⁶, Morgenroth⁷ verwiesen.

¹ Ehrlich. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 12.

² M. Neisser. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 791.

³ P. Th. Müller. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 860 ff.

⁴ Madsen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 217.

⁵ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 21.

⁶ H. Sachs. „Die Hämolysine u. s. w.“ in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der pathol. Anatomie. 7. Jahrgang. 1902. Als Sonderabdruck erschienen: Wiesbaden 1902. Dort p. 71, 72.

⁷ J. Morgenroth. In Ehrlich, Gesammelte Arbeiten etc. Berlin 1904. p. 461 ff.

Wie auf die roten Blutkörperchen, so wirkt frisches Blutserum normaler Tiere auch auf die Leukocyten fremder Tierspecies schädigend, wie (1892) durch H. Buchner¹ festgestellt wurde.

Von den Eigenschaften des normalen Blutes bzw. Serums sei neben der besprochenen baktericiden, der hämolytischen und der eben erwähnten „leukociden“ hier kurz noch genannt die Fähigkeit, Bakterienzellen sowie Blutkörperchen anderer Tierspecies zu agglutinieren (über den Begriff der Agglutination siehe die Ausführungen weiter unten). Die ersten Feststellungen dieser Tatsachen stammen von Bordet² (1896) sowie Gruber. (Auf das genannte Verhalten des Blutserums gegenüber den Blutkörperchen fremder Tierspecies haben H. Marx und Ehrnrooth³ eine Methode der Differenzierung des Menschenblutes von anderen Blutarten gegründet. Allerdings gibt es, wie Biffi⁴ zeigte, Menschen, deren Blutserum die Fähigkeit besitzt, die roten Blutkörperchen anderer menschlicher Individuen zu agglutinieren.)

Was die baktericide Wirkung des Blutes bzw. des Serums angeht, so haben wir oben (p. 334) gesagt, dass sie in vielen Fällen ohne Zweifel eine wesentliche Rolle unter den Ursachen für die natürliche Immunität spielt. Dass aber von einem regelmässigen Zusammenfallen einerseits des Zustandes der natürlichen Immunität gegen eine bestimmte bakterielle Infektionskrankheit und andererseits der Anwesenheit von Substanzen im Blutserum, die auf die entsprechenden Bakterien schädigend einwirken, keine Rede ist, dass also eine gesetzmässige Beziehung zwischen Immunität und baktericider Eigenschaft des Blutserums nicht existiert, zeigen am besten die Verhältnisse beim Milzbrande. Behring⁵ fand (1888), dass das Blut der (von Natur gegen Milzbrand gewöhnlich unempfindlichen) Ratte und das daraus hergestellte Serum milzbrandbacillenvernichtende Eigenschaften besitzen; an dem Blut und dem Serum mehrerer für Milzbrand empfänglicher Tierspecies hingegen vermochte Behring milzbrandbacillenvernichtende Fähigkeiten nicht im Geringsten festzustellen; diese Flüssigkeiten gaben im Gegenteil einen guten Nährboden für den Milzbrandbacillus ab. (Die milzbrandbacillenvernichtenden Eigenschaften des Rattenserums wurden von Behring auf die sehr kräftig alkalische Reaktion bezogen, welche dem genannten Serum

¹ H. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1892. p. 119.

² J. Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 211, 206.

³ H. Marx und Ehrnrooth. Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 293, 697. Vergl. auch H. Pfeiffer. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1098.

⁴ Biffi. Ann. d'ig. sper. 1903. p. 247.

⁵ Behring. Centr. f. klin. Med. 1888. No. 38.

eigentümlich ist.) Nach diesen Beobachtungen könnte man versucht sein, für den Milzbrand eine gesetzmässige Beziehung in dem obigen Sinne anzunehmen. Die Untersuchungen von Nuttall¹ (1888) haben aber schon gezeigt, dass z. B. das (extravaskuläre) Blut des für den Milzbrand empfänglichen Kaninchens stark baktericid auf den Milzbrandbacillus wirkt; ebenso wirkt, wie spätere Untersuchungen² erwiesen, auch das Kaninchenserum; beim Pferde findet sich nach Sawtschenko³ dasselbe Verhältnis wie beim Kaninchen. Andererseits wirkt das Serum der Taube⁴ und des Hundes⁵, zweier Tierspecies, welche als nahezu immun gegen den Milzbrand bezeichnet werden können, auf den Milzbrandbacillus wenig bzw. nicht baktericid. Auch beim Huhn findet sich das letztere Verhältnis; hier wurde aber (durch Bail⁶) festgestellt, dass zwar das Serum unwirksam ist gegen den Milzbrandbacillus, dass dagegen das defibrinierte Blut als solches baktericid wirkt; hier wurden die Blutkörperchen als Träger der Wirkung erkannt. Baktericide Eigenschaften des Blutes resp. des Blutserums können also für eine gesetzmässige Erklärung des Zustandes der natürlichen Immunität nicht herangezogen werden.

Weitere Studien auf diesem Gebiete, die zunächst Behring und seinen Mitarbeitern zu danken sind, haben jedoch eine ganz gesetzmässige Eigenschaft des Blutserums von Individuen, die, auf irgend welche Weise Immunität gegen eine bestimmte Infektionskrankheit **erworben** haben, erkennen lassen: Ist ein Individuum (durch Überstehen einer spontan auftretenden oder durch künstliche Impfung herbeigeführten Erkrankung) gegen eine bestimmte Infektionskrankheit immunisiert worden, so hat sein Blut und ebenso das daraus dargestellte Serum damit die Fähigkeit erlangt, den Zustand der Immunität auf ein für dieselbe Infektionskrankheit empfängliches Individuum (beliebiger Species⁷), in dessen Organismus es — in genügender Quantität — eingebracht wird, zu übertragen (Behringsches Gesetz).

Die erste Beobachtung, welche in dieses Gebiet hineingehört, wurde (1888) von Héricourt und Richet⁸ gemacht, die zweite

¹ Nuttall. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 387.

² Vergl. Walz. Habilitationsschr. Erlangen. Braunschweig 1899.

³ Sawtschenko. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 872.

⁴ Vergl. Sawtschenko. l. c.

⁵ Vergl. Malvoz. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 632.

⁶ Bail. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 269.

⁷ Das gilt allerdings nicht ohne Einschränkung; vgl. z. B. unten p. 344, Anm. 1.

⁸ Héricourt et Richet. C. r. Ac. des sc. Paris. t. 107. 1888. p. 750.

(1889) von Babes und Lepp.¹ Héricourt und Richet gelang es, den Zustand der Immunität von Hunden, welche künstlich gegen die Infektion mit dem „Staphylococcus pyosepticus“ immunisiert worden waren, dadurch auf Kaninchen zu übertragen, dass den letzteren das Blut der Hunde intraperitoneal einverleibt wurde: „Il nous semble donc assez probable que le sang des chiens inoculés précédemment avec le Staph. pyosepticus, puis absolument guéris, confère une immunité plus complète que le sang des chiens intacts.“ Babes und Lepp gelang es, mit den Säften gegen Hundswut refraktär gemachter Tiere andere Tiere zu immunisieren. Immerhin haben diese vereinzeltten Beobachtungen zu einem weiteren Ausbau des in Rede stehenden Gebietes keine Veranlassung gegeben; das ist erst durch die systematischen Arbeiten Behrings und seiner Mitarbeiter geschehen.

Die erste Behringsche Mitteilung² (1890) bezog sich auf den Tetanus. Es war Behring und Kitasato gelungen, Kaninchen gegen Tetanus zu immunisieren. Das Blutserum der gegen Tetanus immunisierten Kaninchen, den (für Tetanus ausserordentlich empfänglichen) Mäusen einverleibt, machte die letzteren unempfindlich für Tetanus. Der Tetanusbacillus gehört, wie bereits oben (p. 315, 318) auseinandergesetzt wurde, zu den toxischen Bakterienarten. Dringen Tetanuskeime in einen empfänglichen Körper ein, so vermehren sie sich an der Infektionsstelle; hier, an der Vermehrungsstelle der Bakterien, wird das furchtbare Tetanusgift gebildet, welches in den Körper aufgesogen wird und dann seine deletären Allgemeinwirkungen entfaltet. Das Tetanusgift wird aber, ebenso wie hier im Körper, auch ausserhalb desselben, in der künstlichen Kultur des Tetanusbacillus gebildet. Befreit man eine künstliche Kultur von den lebenden Bacillenkeimen (durch Filtration), so hat das bakterienfreie, giftige Filtrat, in der passenden Dosis dem Tierkörper einverleibt, die Erkrankung des Tieres an Tetanus ebenso zur Folge wie vorher das Eindringen der Tetanuskeime. In dem ersten Falle haben wir zunächst eine Tetanusinfektion: die Keime dringen in den Körper ein und vermehren sich; im Anschlusse daran entsteht eine Intoxikation: die von den sich vermehrenden Keimen gebildeten Gifte werden resorbiert und wirken. In dem zweiten Falle hingegen haben wir sofort, primär, eine Intoxikation: das fertige Tetanusgift als solches, als gelöster chemischer Körper, dringt in den Organismus ein und wirkt. Behring und Kitasato stellten nun in der citierten Arbeit die wichtige Tat-

¹ Babes et Lepp. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1889. No. 7.

² Behring und Kitasato. Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 49.

sache fest, dass die Einverleibung des Serums künstlich gegen Tetanus immunisierter Tiere tetanusempfängliche Tiere nicht allein gegen die Tetanusinfektion, sondern auch gegen die primäre Intoxikation schützt. Den Autoren war es ferner gelungen, tetanuserkrankte Tiere, d. h. Tiere, in deren Körpersäften das Tetanusgift bereits wirksam kreiste, durch Einverleibung des Blutserums immunisierter Tiere zu heilen. Die erwähnten, von Behring und Kitasato experimentell festgestellten Tatsachen dokumentieren ohne Weiteres, dass die immunität- resp. heilungbringende Wirkung des Serums tetanusimmunisierter Tiere auf giftwidrigen („antitoxischen“¹) Eigenschaften dieses Serums beruht, welche es dem Tetanusgift gegenüber entfaltet, und dass sie nicht etwa mit bakterienschädigenden (baktericiden, antibakteriellen) Eigenschaften zusammenhängt. Die antitoxische Fähigkeit des immunisierenden resp. heilenden Serums wurde von Behring und Kitasato als eine direkte Giftzerstörung, als Neutralisierung des Giftes im chemischen Sinne, aufgefasst. Wir werden auf diesen Punkt weiter unten ausführlicher eingehen.

Die citierten Entdeckungen bei Tetanus sind der Ausgangspunkt einer grossen Reihe von Untersuchungen geworden, welche sich darauf bezogen, in wie weit das Blutserum künstlich immunisierter Individuen bei Infektionskrankheiten für Heilzwecke verwendbar sei. Spezielle Rücksichtnahme erheischte natürlich die Frage, ob in Erkrankungsfällen des Menschen diese „Blutserumtherapie“² anwendbar und aussichtsvoll sei.

Bei diesen Untersuchungen hat sich nun zunächst ergeben, dass das „Behringsche Gesetz“ (cf. p. 337) überall zutreffend ist. In jedem Einzelfall von erworbener Immunität, der daraufhin untersucht wurde, hat sich das Blutserum fähig erwiesen, die Immunität auf empfängliche Individuen zu übertragen. Und bei solchen Infektionskrankheiten, mit deren Überstehen keine Immunität erworben wird, fehlt auch in entsprechenden Fällen die genannte Eigenschaft des Blutserums. Ferner hat sich durchgängig die Tatsache als zutreffend erwiesen, dass Individuen, welche von Natur immun sind gegen eine bestimmte Infektionskrankheit, in ihrem Blutserum keine immunisierenden Substanzen haben. Diese Substanzen sind

¹ Der Ausdruck „Antitoxin“ stammt von Tizzoni und Cattani (Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 685; Riforma medica. 1891. No. 183, 184), welche diese Bezeichnung der giftwidrigen Substanz, die in dem Blutserum der immunisierten Tiere vorhanden ist, beilegen.

² cf. Behring, Die Blutserumtherapie. I. Leipzig. G. Thieme. 1892. p. 6.

also niemals von Natur aus in einem Individuum vorhanden, sondern sie müssen immer erst gebildet werden; und zwar geschieht dies bei der Immunisierung.

Unter den bisher untersuchten Krankheiten hat sich in den genannten Beziehungen dem Tetanus am nächsten gestellt die Diphtherie.¹ Auch hier haben wir eine Krankheit, die durch toxische Bakterien (cf. oben p. 316) veranlasst wird, auch hier sind die Allgemeinsymptome der Krankheit auf Intoxikation zu beziehen; auch hier hat sich das Blutserum künstlich immunisierter Individuen durch seine antitoxischen Eigenschaften wirksam erwiesen. In derselben Weise gelang Kempner² die Herstellung eines gegen das Gift des *Bac. botulinus* (s. weiter unten das entsprechende Kapitel) wirksamen antitoxischen Serums. Man kann den Vorgang der Immunisierung gegen die genannten Krankheiten, dem Wesen der letzteren entsprechend, auch als Giftfestigung bezeichnen. Ehrlich³ hat nun den wichtigen Nachweis geführt, dass das Behring'sche Gesetz auch für Giftfestigungen gegen andere als durch Bakterien gebildete Gifte gilt. Ehrlich gelang es, Mäuse gegen Ricin (einen ausserordentlich giftigen, in den Ricinussamen enthaltenen Eiweisskörper) sowie gegen Abrin (das Toxin der *Abrus*-[Jequirity-]Bohne) dadurch zu immunisieren, dass er langsam steigende Dosen der resp. Gifte an die Tiere verfütterte. Das Blut der „ricinfesten“ Tiere zeigte dann die Fähigkeit, die Ricinfestigkeit auf normale Tiere zu übertragen. Die Versuche mit den „abrinfesten“ Tieren hatten entsprechende Resultate. Calmette, sowie Phisalix und Bertrand⁴ fanden, dass das Blutserum von gegen Schlangengiftintoxikation immunisierten Tieren andere Tiere gegen die Intoxikation mit Schlangengift zu schützen vermag.⁵

¹ Nachdem Behring die auf die Diphtherie bezüglichen Verhältnisse bereits 1890 angedeutet hatte (Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 49), ist von Behring und Wernicke (1892) eine grundlegende Arbeit über diesen Gegenstand erschienen, welche unten genauer citiert werden soll (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892).

² Kempner. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 33. p. 521.

³ Ehrlich. 7. int. Congr. f. Hyg. u. Demogr. London 1891 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 10. p. 763); Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 32 und 44.

⁴ cf. Calmette. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 284.

⁵ In einer weiteren Arbeit (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. No. 3. p. 214 ff.) beschäftigt sich Calmette unter Anderem mit der Frage der Herstellung des schlangengiftwidrigen Serums („sérum antivenimeux“) mit Hilfe des immunisierten Pferdes, ferner mit dem Modus der Prüfung des Wirkungswertes des Serums, seiner Konservierung etc.

Die in den genannten Fällen durch die schützende Beeinflussung des Organismus zum Ausdruck kommende antitoxische Wirkung der Sera spezifisch immunisierter Tiere lässt sich nun häufig auch *in vitro* nachweisen. Kanthack¹ zeigte (1896), dass das Serum von Tieren, welche gegen ein bestimmtes Schlangengift (Gift der Cobra) immunisiert waren, die Eigenschaft des Cobragiftes, die Blutgerinnung zu hemmen, im Reagensglase zu paralisieren vermochte. Ehrlich² fand, dass das (bereits oben erwähnte) Antiricinserum die eigentümliche Wirkung des Ricins auf Blut im Reagensglase aufhebt. Nach Koberts Feststellungen bewirkt nämlich das Ricin im (intra- sowohl wie extravaskulären) Blute eigenartige Gerinnungen: Wird z. B. defibriniertes, mit Kochsalzlösung verdünntes Blut mit Ricinlösung versetzt, so ballen sich die roten Blutkörperchen zu Häufchen zusammen, die sich als festes Gerinnsel niederschlagen.³ Ehrlich zeigte nun, dass, wenn man zu dem Blute nicht Ricinlösung, sondern ein Gemisch geeigneter Mengen von Ricin und Antiricinserum setzt, die genannte Gerinnung nicht erfolgt.

Unter den *in vitro* nachweisbaren paralisierenden Beeinflussungen giftiger Körper durch die entsprechenden antitoxischen Sera haben das Interesse der Untersucher besonders diejenigen erregt, welche sich auf hämolytisch wirkende Gifte beziehen. Bereits oben (p. 334) haben wir die Tatsache erwähnt, dass frisches Blutserum normaler Tiere vielfach die Eigenschaft zeigt, die Blutkörperchen anderer Tier-species aufzulösen. Diese Fähigkeit der Lösung der Blutkörperchen (Hämolyse) kommt nun ausser frischem Blutserum einer ganzen Reihe tierischer und pflanzlicher Substanzen zu (hämolytisch wirkende Bakterienprodukte wurden bereits oben, p. 87, genannt), und es ist ganz regelmässig gelungen, durch immunisierende Behandlung von Tieren mit solchen hämolytischen Giften antitoxische Sera (künstliche Antihämolytine) zu erzeugen, welche die Fähigkeit haben, die hämolytische Wirkung der entsprechenden Gifte in

¹ Kanthack. Siehe Stephens und Myers. Journ. of path. and bact. 1898.

² Ehrlich. Fortschr. d. Med. 1897. No. 2. p. 41.

³ Es handelt sich hier um sog. Agglutination der Blutkörperchen, einen Vorgang, den wir weiter unten noch genauer betrachten werden (vergl. auch p. 336). — Auch durch Bakterien gebildete, Blutkörperchen agglutinierende Gifte sind bekannt geworden (Bacterio-Hämagglutinine). Kraus und Ludwig (Wien. klin. Wochenschr. 1902. No. 5) erhielten durch Behandlung von Tieren mit solchen Giften antitoxische Sera, deren die Agglutination hemmende Wirkung sich im Reagensglas demonstrieren liess.

vitro aufzuheben. Hierher gehören die Feststellungen von H. Kossel¹ an dem hämolytisch wirkenden Serum des Aalblutes (Ichthyotoxin), die Untersuchungen von Bordet², von Ehrlich und Morgenroth³ an hämolytisch wirkenden Seren von Warmblütern (cf. oben p. 334), von Ehrlich⁴ sowie von Madsen⁵ an Tetanolysin (dem bereits oben p. 87 erwähnten hämolytisch wirkenden Gift des Tetanusbacillus), von Neisser und Wechsberg⁶ an dem Hämolyysin der Staphylokokken (Staphylolysin), von Morgenroth⁷ an dem Crotin (einer giftigen Albumose aus den Samen von Croton tiglium), von Stephens und Myers⁸ an dem Cobragift (cf. oben p. 341), von Pröscher⁹ an dem „Phrynolysin“ (hämolytisches Gift aus der Haut der Feuerkröte, Bombinator igneus), von H. Sachs¹⁰ an dem „Arachnolysin“ (hämolytisches Gift aus dem Körper der Kreuzspinne, Epeira diadema), sowie zahlreiche andere Untersuchungen mit hämolytischen Giften.

Hier mögen auch die Untersuchungen von Denys und van de Velde¹¹ genannt sein, denen es gelang, durch Behandlung von Tieren mit Kulturfiltrat von Staphylococcus aureus (in welchem das Leukocidin [cf. oben p. 88] vorhanden ist) ein Serum zu gewinnen, welches antitoxisch gegen das Leukocidin wirkte („Antileukocidin“), und dessen Leukocyten schützende Wirkung sich in vitro nachweisen liess.

Von besonderer Bedeutung ist die Feststellung von Madsen¹², dass es gelingt, den roten Blutkörperchen, welche mit Tetanolysin zusammengebracht und von dem Gift bereits befallen bzw. in gewissem Grade geschädigt wurden, durch Zuführen von antitoxisch wirkendem Serum das Gift wieder zu entreissen, überhaupt den Schädigungsprocess in jeder Phase der Blutlösung zu unterbrechen und so eine „Heilung im Reagensglase“ an den Blutkörperchen herbeizuführen.

Kehren wir nun wieder zur Betrachtung der Gültigkeit des

¹ H. Kossel. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 7.

² Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 286.

³ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 21.

⁴ Ehrlich. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 12.

⁵ Madsen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 214 ff.

⁶ Neisser und Wechsberg. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 299 ff.

⁷ Morgenroth. Siehe Ehrlich. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 12.

⁸ Stephens and Myers. Journ. of path. and bact. 1898.

⁹ Pröscher. Hofmeisters Beitr. Bd. 1. 1902.

¹⁰ H. Sachs. Hofmeisters Beitr. Bd. 2. 1902. p. 126 ff.

¹¹ Denys und van de Velde. Siehe Neisser und Wechsberg. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. p. 340.

¹² Madsen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 239 ff.

Behringschen Gesetzes, die wir oben (p. 340) verlassen hatten, zurück. Unter den Infektionskrankheiten hat sich auch überall da das Behringsche Gesetz als zutreffend erwiesen, wo man bei der Immunisierung nicht von Giffestigung sprechen kann; es gilt z. B. für alle (darauf hin untersuchten) septicaemischen (cf. p. 317) Krankheitsprocesse, bei denen überhaupt Immunisierung beobachtet ist. So konstatierte z. B. Lorenz¹ immunisierende Wirkungen des Blutserums von Tieren, die gegen Schweinerotlauf immunisiert sind.² Kitt³ fand, dass Hühner durch die Impfung mit der Substanz von Eiern Hühnercholera-immunisierter Hennen gegen Impfhühnercholera geschützt werden können.⁴ Selavo⁵, Marchoux⁶, Sobernheim⁷, Sanfelice⁸, Bail⁹ konstatierten an dem Blutserum milzbrand-immunisierter Tiere die Eigenschaft, Versuchstiere gegen die Milzbrandinfektion resistenter zu machen; und nach Sobernheim¹⁰ vermag die Behandlung mit dem Serum milzbrandimmunisierter

¹ Lorenz. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. No. 11/12 und Bd. 15. 1894. No. 8/9.

² Siehe auch Mesnil (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. No. 8).

³ Kitt. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. p. 869.

⁴ Nach Untersuchungen von Voges (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 256; Berl. tierärztl. Wochenschr. 1897. No. 15 und 16 [Autorreferat: Centr. f. Bakt. Bd. 21. p. 594]) würde allerdings die Stichhaltigkeit der letzteren Angabe in Frage gezogen werden können. Voges tritt auf Grund seiner Untersuchungen mit Nachdruck dafür ein, dass es mit den seither gebräuchlichen Methoden nicht gelingt, eine als specifisch anzusehende, echte, andauernde Immunität gegen die Infektion mit den Bakterien der hämorrhagischen Septicaemie (siehe weiter hinten das entsprechende Kapitel) hervorzubringen und dass dem entsprechend specifische Wirkungen der bezüglichen Sera nicht existieren. Zu den Bakterien der hämorrhagischen Septicaemie gehören aber auch die Hühnercholeraabakterien. Besteht die Vogessche Ansicht zu Recht, so würde damit auch die oben (p. 321) citierte Pasteursche Angabe der gelungenen „Immunisierung“ der Hühner gegen Hühnercholera fallen. Die von Pasteur durch Vaccinierung der genannten Tiere erreichte Widerstandsfähigkeit derselben gegen virulentes Bakterienmaterial fiel dann nicht unter den Begriff der dauernden, specifischen Immunität, sondern unter den Begriff der vorübergehenden, nicht specifischen „Resistenz“. (Vergl. weiter unten.)

⁵ Selavo. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 744; Rivista d'Igiene e Sanità pubblica. 1896. No. 18 und 19.

⁶ Marchoux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. No. 11.

⁷ Sobernheim. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 342.

⁸ Sanfelice. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1902. p. 64.

⁹ Bail. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 37. 1904. p. 271.

¹⁰ Sobernheim. Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 42. p. 910; Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 948 ff. (an letzterer Stelle Bericht über Versuche im Grossen).

Schafe normale Schafe¹ mit Sicherheit vor der tödlichen Wirkung der subkutanen Einverleibung virulentesten Milzbrandes zu schützen. Auch bei Protozoëinfektionen sind entsprechende Feststellungen gemacht: Rabinowitsch und Kempner² gewannen durch Immunisierung von Ratten gegen *Trypanosoma Lewisi* ein schützendes Serum, Edington³ durch Immunisierung von Rindern gegen den Parasiten des Texasfiebers, das *Piroplasma bigeminum*.

— Ja, selbst bei Infektionskrankheiten, deren Erreger uns noch völlig unbekannt sind, und bei denen wir auch über eventuelle Gifte noch gar nichts Genaueres wissen, wie z. B. bei der Hundswut (cf. oben p. 338), gilt das Behringsche Gesetz: Das Blutserum künstlich immunisierter Individuen vermag die Immunität auf normale Individuen zu übertragen. Entsprechende Beobachtungen haben R. Koch⁴ sowie Kolle und Turner⁵ bei der Rinderpest, Loeffler und Frosch⁶, Loeffler und Uhlenhuth⁷, Nocard⁸ bei der Maul- und Klauenseuche, Borrel⁹ bei Schafpocken (clavelée) gemacht: auch hier handelt es sich um Krankheitsprocesse, deren Entstehungsursachen noch unbekannt sind. Über die entsprechenden Verhältnisse bei der Vaccine vergl. die Arbeiten von Martius¹⁰ und von Freyer.¹¹

¹ Eine allgemeine Schutzwirkung auf jedwede Tierspecies besteht nach Sobernheim (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 105ff.) nicht: Kaninchen liessen sich mit dem Serum der immunisierten Schafe nicht immunisieren. Ebenso fand de Nittis (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 784), dass zwar das Serum der gegen Milzbrand immunisierten Taube Mäuse und Meerschweinchen gegen tödliche Milzbrandinfektion schützte, dass aber das Serum immunisierter Meerschweinchen unwirksam war gegen die Milzbrandinfektion von Mäusen und Meerschweinchen.

² Rabinowitsch und Kempner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 281.

³ Edington. Lancet 1899. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 26. p. 657.

⁴ R. Koch, Berichte über Studien zur Bekämpfung der Rinderpest in Süd-Afrika. cf. Bericht vom 10. Febr. 1897 (Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. p. 536; Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 242).

⁵ Kolle und Turner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. p. 309ff. — Siehe auch Kolle. Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 24.

⁶ Loeffler und Frosch. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. No. 10/11. p. 257; Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 39. p. 617.

⁷ Loeffler und Uhlenhuth. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 19ff.

⁸ Nocard. Rev. génér. de méd. vét. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. p. 217.

⁹ Borrel. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 132.

¹⁰ Martius. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 17. 1900. p. 156ff. Hier findet man auch die ältere Literatur (Sternberg; Kinyoun; Béclère, Chambon und Ménard) über den Gegenstand.

¹¹ Freyer. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 281.

Die in Rede stehenden Untersuchungen haben auch auf die Vorgänge bei der spontanen Heilung von Infektionskrankheiten ein Licht geworfen. Dieselbe scheint ganz im Allgemeinen so zu erfolgen, dass sich in dem erkrankten Organismus, und zwar im Blute, Körper bilden, welche die die Infektionskrankheit veranlassenden Schädlichkeiten paralisieren. Ist die Krankheit dann überstanden, so finden sich diese „Antikörper“¹, „Antitoxine“ (cf. oben p. 339, Anm. 1), im Blute weiterhin vor; ihnen verdankt der Organismus in denjenigen Fällen, in welchen das Überstehen der Krankheit Immunität erzeugt, diese Eigenschaft der Immunität. Bei Menschen, welche Pneumonie², Typhus³, Cholera⁴, Diphtherie⁵ überstanden haben, hat sich das Blutserum von immunisierender Einwirkung gegenüber Versuchstieren erwiesen. Wird mit dem Überstehen einer Infektionskrankheit keine Immunität erworben, so fehlen auch immunisierende Eigenschaften in dem Blutserum der geheilten Individuen (vergl. oben p. 339 und p. 343, Anm. 4).

Die immunisierende Fähigkeit des Blutserums ist gewöhnlich eine absolut spezifische; d. h. die Immunität wird nur für diejenige Krankheit durch die Übertragung geschaffen, gegen welche das Ausgangsindividuum immunisiert war. Allerdings sind in dieser Beziehung auch Ausnahmen bekannt. Wie z. B. Roux⁶ fand, wirkt die Einverleibung des Serums tetanusimmunisierter Tiere in den Körper anderer Individuen nicht allein gegen die Tetanusintoxikation, sondern auch gegen die Intoxikation mit Schlangengift. (Umgekehrt aber ist das Serum schlangengiftimmunisierter Tiere gegen Tetanus nicht wirksam.) Ebenso wirkt nach Roux das Serum hundswutimmunisierter Kaninchen in hohem Grade schlangengiftwidrig.⁷ Nach Calmette⁸ wirkt das Serum von Tieren, welche gegen Schlangen-

¹ cf. Ehrlich. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 184.

² G. und F. Klemperer. Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 34, 35.

³ Stern. Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 37. Siehe auch hinten unter „Typhusbacillus“.

⁴ Lazarus. Berl. klin. Wochenschr. 1892. No. 43, 44.

⁵ Klemensiewicz und Escherich. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. No. 5/6. Siehe über diese Verhältnisse auch weiter hinten das Kapitel „Diphtheriebacillus“.

⁶ Roux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. No. 10. p. 726.

⁷ Vergl. über diese Verhältnisse auch die Mitteilungen von Calmette (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 241ff.), ferner die Arbeit von Calmette und Delarde (Ebenda. 1896. p. 675ff.); in letzterer sind die Beziehungen des eigentlichen „Schlangengiftes“ zu dem toxischen Princip des normalen Schlangenblutes (NB. zwei verschiedene Dinge!) behandelt.

⁸ Calmette. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. No. 3. p. 224.

gift immunisiert sind („sérum antivenimeux“, Antivenin), auch skorpiongiftwidrig.¹ Nach Wehrmann² wirkt das Serum schlangengiftimmunisierter Tiere antitoxisch auch gegen das giftige Princip des Aalblutes, sowie umgekehrt das Serum von Tieren, welche gegen Aalgift immunisiert sind, auch schlangengiftwidrig.

An dieser Stelle seien einige Worte über die Methoden zur Gewinnung des Serums für Versuchszwecke etc. gesagt. Das Blut entzieht man Tieren am bequemsten mit Hülfe einer in ihrer Weite richtig gewählten, möglichst starken, spitzen Hohnadel, die vorher durch Auskochen sterilisiert ist, und welche man centrifugal in eine oberflächlich liegende Vene einsticht. Nach Entnahme des in Betracht kommenden Quantums zieht man die Kanüle heraus und komprimiert die Wunde mit dem Finger, worauf die Blutung gewöhnlich bald steht. Die Kanüle wird sofort mit einem gut passenden Mandrin durchstossen, gesäubert u. s. w. Vom Menschen gewinnt man kleinere Quantitäten Blutes bequem auch mit Hülfe eines sterilen Schröpfkopfes, wie er z. B. von Idelsohn³ angegeben ist.⁴ Das Serum gewinnt man aus dem Blute entweder dadurch, das man das Blut an einem kühlen Orte (Eisschrank) der Gerinnung überlässt (vergl. oben p. 205), oder dadurch, dass man es zunächst (durch Schütteln in sterilisierten Flaschen, die sterile Glasperlen oder — nach Morgenroth⁵ — besser einen kleinen Ballen von trocken sterilisierten Eisendrehspänen enthalten) defibriniert und dann die Blutkörperchen auscentrifugiert; das Blutserum wird dann vorsichtig mit einer Pipette abgehoben.

Wenden wir uns nun zu der Frage der Anwendung der Blutserumtherapie bei dem erkrankten Menschen, so kommt bisher in dieser Beziehung fast ausschliesslich die Diphtherie⁶ in Frage. Zwar ist auch bereits bei einer ganzen Anzahl von Tetanusfällen die Blutserumbehandlung zur Anwendung gelangt;⁷ jedoch liegen die Verhältnisse beim Tetanus heute noch nicht so wie bei der

¹ Versuche an Mäusen.

² Wehrmann. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. No. 11.

³ Idelsohn. Hyg. Rundschau. 1898. p. 265.

⁴ Über Blutentnahme im Allgemeinen vergl. auch oben p. 303.

⁵ J. Morgenroth. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten u. s. w. Berlin. 1904. p. 464.

⁶ Genaueres über die praktischen Erfahrungen mit der Blutserumtherapie bei Diphtherie siehe hinten im Kapitel „Diphtheriebacillus“.

⁷ Eine Aufzählung der bekannt gewordenen Fälle von Serumbehandlung des Wundtetanus beim Menschen findet man bei Engelmann (Münch. med.

Diphtherie, bei welcher der segensreiche Einfluss der Serumbehandlung durch die Erfahrung nunmehr als erwiesen anzusehen sein dürfte. Was die Tetanusbehandlung angeht, so hat die Herstellung genügend wirksamen Serums hier grössere Schwierigkeiten gemacht, als es bei der Diphtherie der Fall war. Von anderen Erkrankungen des Menschen, die mit spezifischem Serum behandelt worden sind, sei hier der Milzbrand erwähnt, bei welchem namentlich Sclavo¹ in Italien und Mendez² in Südamerika die Blutserumtherapie in ausgedehntem Masse in Anwendung gebracht haben³; ferner sei in dieser Beziehung auf die Versuche von Tizzoni und Schwarz⁴ sowie von Babes und Cerchez⁵ bei Hundswut, die Versuche von Yersin⁶ bei Pest, die Versuche von Calmette⁷ bei Vergiftung durch Schlangenbiss hingewiesen. Ein abschliessendes Urteil über den Wert der Serumbehandlung bei den genannten Erkrankungen und bei einer Reihe von anderen Krankheiten, bei denen man die Serumtherapie in Anwendung gebracht hat, ist heute noch nicht zu fällen.

Was die Diphtherie betrifft, so wurden die ersten genaueren Mitteilungen über die schützende resp. heilende Fähigkeit des Blutes immunisierter Tiere von Behring und Wernicke⁸ (1891) gemacht. Die Autoren zeigten, dass das extravaskuläre Blut diphtherieimmunisierter Meerschweinchen die Fähigkeit besitzt, normale Meerschweinchen gegen Diphtherie zu immunisieren, wenn es ihnen intraabdominell eingespritzt wird, und dass sich diphtherieinficierte Meerschweinchen durch Einverleibung solches Serums heilen lassen; auch das Blut diphtherieimmunisierter Kaninchen konnte zur Immunisierung resp. Heilung der Meerschweinchen benutzt werden.

Wochenschr. 1897. p. 942), ferner bei v. Schuckmann (Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 173 ff.). Ein nennenswerter Erfolg der Behandlung ist danach zur Zeit noch nicht festzustellen. — Über die Behandlung von Tieren mit Tetanusantitoxin siehe Behring und Knorr (Deutsche med. Wochenschr. 1896. p. 687.)

¹ Sclavo. Riv. d' ig. etc. 1898. No. 6, 22 und 23; ferner Atti della R. Acc. dei Fisiocritici vol. 15. 1903 — Die Erfolge sind anscheinend günstige.

² Mendez. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 37. 1904. p. 405 ff.

³ Über die Serumtherapie des Milzbrandes und die bezügliche Literatur vergl. auch die Arbeit von Jürgelunas (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 273 ff.).

⁴ Tizzoni e Schwarz. Riforma medica. 1891. No. 191.

⁵ Babes et Cerchez. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. No. 10.

⁶ Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. No. 1. p. 85 ff.

⁷ Calmette. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. No. 3. p. 217 ff. Compt. rend. Acad. des sc. t. 138. p. 1079 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. 1904. p. 357).

⁸ Behring. 7. int. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. London. August 1891. — Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 52.

Weitere Mitteilungen über die Immunisierung resp. Heilung von Versuchstieren bei Diphtherie machten dann Behring und Wernicke¹ 1892. Es war den Autoren gelungen, auch grössere Tiere (Hammel) gegen Diphtherie zu immunisieren; in dem Blute dieser Tiere und dem daraus dargestellten Serum fanden die Autoren ein sicher wirkendes Immunisierungs- und Heilmittel gegen die Diphtherieinfektion der Versuchstiere. Sie fanden weiter, dass man zur Erzielung von Heileffekten grössere Mengen von Serum braucht als für die Immunisierung. Ferner fanden sie, dass zur Erreichung von Heilerfolgen um so grössere Dosen des Serums notwendig sind, je später die Behandlung der infizierten Tiere begonnen wird.² Das Serum fanden die Autoren desto wirksamer, je höher der künstlich erzeugte Immunitätsgrad des blutliefernden Tieres war; es schien hierbei auf die Differenz zwischen dem durch die Immunisierung erreichten und dem ursprünglich vorhanden gewesenen Immunitätsgrad anzukommen. (Später [siehe weiter unten] hat allerdings diese letztere Ansicht erheblich modifiziert werden müssen, da es sich zeigte, dass hochgradig immunisierte Individuen nicht immer hochwirksames Serum zu liefern brauchen.) (Der Immunitätsgrad resp. der Grad der Giftfestigkeit wird nach dem Vorgange von Ehrlich³ durch eine Zahl ausgedrückt, welche angibt, das Wievielfache der für normale Individuen [gleichen Körpergewichts] sicher tödlichen Minimaldosis des Giftes das immunisierte Individuum noch verträgt, ohne daran zu Grunde zu gehen.)

Den Wirkungswert des Blutserums („Immunisierungswert“) bestimmten Behring und Wernicke in der citierten Arbeit⁴ durch diejenige Zahl, welche angibt, wieviel Gramm Versuchstier ein Gramm Serum gegen die sicher tödliche Minimaldosis des Giftes zu schützen vermag. (Bezüglich dieser Methode der Prüfung des Wirkungswertes haben Behring und Knorr⁵ weiterhin darauf aufmerksam gemacht, dass das Gift 24 Stunden nach der Serumapplikation einzuverleiben ist, da das schützende Serum gewöhnlich erst eine Reihe von Stunden nach seiner Einverleibung in den Organismus seine volle Wirksamkeit entfaltet. Allerdings spielen, wie Knorr⁶ weiter fand, während der

¹ Behring und Wernicke. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892.

² Behring und Wernicke. l. c. p. 19; cf. auch Kitasato (Heilversuche an tetanuskranken Tieren) Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892.

³ Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1891. p. 977.

⁴ Behring und Wernicke. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 16, 17.

⁵ Behring und Knorr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893. p. 417.

⁶ Knorr. Habilitationsschrift. Marburg. 1895. p. 14.

genannten 24 Stunden bereits Ausscheidungsverhältnisse des Serums eine Rolle, die berücksichtigt werden müssten, wenn man die genannte Prüfungsmethode benutzt. Es hat sich als zweckmässig erwiesen, diese Prüfungsmethode überhaupt zu verlassen und stets die [weiterhin, p. 353 ff., genauer zu besprechende] Ehrlichsche Prüfungsmethode anzuwenden.)

Das aus dem Blute immunisierter Tiere gewonnene Serum bezeichneten Behring und Wernicke als „Heilserum“; sie fanden, dass es sich durch Zusatz von $\frac{1}{2}$ ‰ Karbolsäure konservieren lasse („Karbolheilserum“).¹

Was die Herstellung des Heilserums, und speciell des Diphtherieheilserums, angeht, so macht stets die grössten Schwierigkeiten die primäre Immunisierung der Tiere, aus deren Blut das Serum hergestellt werden soll. Das zum Zwecke der primären Immunisierung zur Anwendung kommende Princip beruht — wie auch das specielle Vorgehen in dem Einzelfalle sich gestalten möge — stets darauf, dass das zu immunisierende Individuum, welches zunächst eine mehr oder weniger hohe Empfindlichkeit gegen virulente Kulturen resp. gegen das in denselben enthaltene Gift besitzt, allmählich an das Virus gewöhnt wird. Zu diesem Zwecke wird dem Tiere zunächst Material einverleibt, welches qualitativ und quantitativ so beschaffen ist, dass das Tier auf die Einverleibung nicht mit dem Tode, sondern nur mit vorübergehenden krankhaften Erscheinungen reagiert. Ist die krankhafte Reaktion überstanden, so hat das Tier damit die Fähigkeit gewonnen, ein Material, welches qualitativ resp. quantitativ dem zuerst einverlebten überlegen ist, zu vertragen; auch diese zweite Einverleibung wird dann nur mit einer vorübergehenden krankhaften Reaktion beantwortet. In dieser Weise gelingt es, durch öfters wiederholte, in der Virulenz stets steigende Einverleibungen dem ursprünglich mehr oder weniger hoch empfänglichen Tiere einen mehr oder weniger hohen Grad von Immunität dem vollvirulenten Materiale gegenüber beizubringen. (Über die zahlenmässige Bestimmung des Immunitätsgrades siehe oben p. 348.)

Es ist nun von principieller Wichtigkeit für die Frage der experimentellen Erzielung der Immunität, dass es durchaus nicht gleichgültig ist, mit wie grossen Dosen des in Betracht kommenden Virus die immunisierende Behandlung ausgeführt wird. A priori sollte man meinen, dass es gleichgültig wäre, eine wie grosse Dosis des Virus man dem zu immunisierenden Tiere einverleibt, falls dieselbe

¹ Behring und Wernicke. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 18.

nur unterhalb der tödlichen Minimaldosis bleibt. Es hat sich aber z. B. beim Tetanus gezeigt, dass es einen bestimmten (für verschiedene Tierarten verschiedenen) Bruchteil der tödlichen Minimaldosis gibt, unterhalb dessen man bei der Darreichung des Giftes zum Zwecke der Immunisierung bleiben muss. Bringt man dem Tiere weniger bei, als dieser Bruchteil beträgt, so resultiert eine grössere Resistenz des Tieres gegen das Gift, ein gewisser Immunitätszustand, der dann weiter gesteigert werden kann; überschreitet man den genannten Bruchteil, so geht das Tier zwar nicht zu Grunde nach der Darreichung (denn die Dosis bewegt sich ja immer noch unterhalb der tödlichen Minimalmenge), aber es resultiert (namentlich nach öfterer Darreichung solcher Dosen) das Gegenteil des Immunitätszustandes: es bildet sich ein Zustand von Überempfindlichkeit aus; das Tier lässt sich dann mit geringeren Giftdosen töten, als es bei normalen Tieren der Fall ist. Der oben genannte Bruchteil ist übrigens kleiner bei solchen Tierarten, die a priori (im normalen Zustande) gegen das Tetanugift empfindlicher sind, als bei solchen, die weniger empfindlich dagegen sind.¹

Speziell für Tetanus und Diphtherie sind eine ganze Reihe von Immunisierungsmethoden angegeben worden.² Zur Erreichung sehr hoher Immunitätsgrade ist es stets notwendig, das zu immunisierende Individuum (nach Erreichung eines gewissen Immunitätsgrades) mit vollvirulentem Materiale zu behandeln, welches in immer grösser werdenden Dosen einverleibt wird. Dieses Princip der Immunitätssteigerung stammt von Ehrlich³, welcher es bei seinen Untersuchungen über Ricin- und Abrinimmunität (cf. oben p.340) zuerst anwandte.

Bei der künstlichen Immunisierung der Tiere beobachtet man jedesmal nach der Applikation des Impfstoffes eine Reaktion des Organismus, welche sich z. B. bei Pferden, die gegen Tetanus immunisiert werden⁴, in Temperatursteigerung, Abnahme des Körpergewichts und in einer bestimmten Veränderung der Blutbeschaffenheit äussert.⁵ Die letztere besteht in einer veränderten Art der Serum-

¹ Vergl. über diese Verhältnisse: Knorr. Habilitationsschrift. Marburg. 1895. p. 19, 20.

² Eine Aufzählung der Methoden der Immunisierung gegen Diphtherie findet man weiter hinten in dem Kapitel „Diphtheriebacillus“.

³ Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1891. p. 978.

⁴ cf. Behring und Casper (Behring, Die Blutserumtherapie. II. Leipzig. G. Thieme. 1892. p. 105).

⁵ Über die physikalischen und chemischen Veränderungen des Blutes bei Pferden, die gegen Diphtherie immunisiert werden, hat Butjagin (Hyg. Rundschau. 1902. p. 1193ff.) eine Studie geliefert.

ausscheidung des Aderlassblutes: das Serum wird viel langsamer als bei dem Impftiere ausserhalb der Reaktionsperioden und als bei normalen Pferden ausgeschieden; das ausgeschiedene Serum umspült den Blutkuchen nicht frei beweglich, sondern hängt in einem Netz von Fibrinfäden. Während einer jeden Reaktionsperiode ist der Zustand der Immunität des Impftieres und demgemäss auch der Wirkungswert seines Blutserums ein niedrigerer als vor der Einverleibung des Impfstoffes. Nach der Reaktionsperiode jedoch, d. h. nach dem Ablauf der Impfkrankheit, zeigt sich der Wirkungswert des Blutserums gegenüber dem Zustande vor der Impfung jedesmal gesteigert. Wie Brieger und Ehrlich¹ (an Ziegen, die gegen Tetanus immunisiert wurden) gefunden haben, folgt auf diesen Anstieg des Wirkungswertes des Blutserums sekundär wieder ein mässiger Abfall, worauf dann der genannte Wert eine konstant bleibende (den Zustand vor der Impfung überragende) Höhe behält. Zum Behufe möglichst schneller und ausgiebiger Steigerung der Immunität soll jede neue Impfung zu derjenigen Zeit vorgenommen werden, wo der Immunitätsgrad nach der vorhergehenden Reaktionsperiode seine höchste Höhe erreicht hat (Brieger und Ehrlich). Jedenfalls muss die Reaktionsperiode jedesmal völlig überwunden sein: das Tier muss wieder ganz gesund sein. Das Letztere gilt natürlich auch für die Wahl des Zeitpunktes, an welchem dem immunisierten Tiere Blut zum Zwecke der Gewinnung von Heilserum entzogen werden soll; denn, so lange die Reaktionsperiode andauert, sind die giftigen Impfstoffe noch nicht völlig aus dem Blute verschwunden. (Behring und Knorr² z. B. entnehmen Blut von tetanusimmunisierten Pferden zur Heilserumgewinnung erst dann, wenn die Tiere normales allgemeines Aussehen darbieten, wenn Temperatur und Puls normal sind, wenn das normale [vor der Impfung vorhandene] Körpergewicht wiedergekehrt ist und die Gerinnung des Aderlassblutes [cf. oben p. 350] wieder normalen Ablauf zeigt.) Im Übrigen ist eine Steigerung der Immunität bei einem bestimmten Tier so lange möglich, wie es noch gelingt durch die Impfungen Reaktionen hervorzurufen.³

Was den Wirkungswert des Blutserums immunisierter Tiere (den Immunisierungs- resp. Heilungswert des Serums) angeht, so waren, wie bereits oben (p. 348) erwähnt, Behring und Wernicke zunächst der Ansicht, dass es zur Erreichung möglichst hoher Werte jedesmal darauf ankomme, den Immunitätsgrad des blut-

¹ Brieger und Ehrlich. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893. p. 336 ff.

² Behring und Knorr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893. p. 414.

³ Behring und Knorr. Ebenda.

liefernden Tieres möglichst hoch zu treiben, die Differenz zwischen dem durch die Immunisierung erreichten und dem ursprünglich vorhanden gewesenen Immunitätsgrad möglichst gross zu gestalten. Wie jedoch später Behring¹ fand (bei tetanusimmunisierten Schafen), kann das Antitoxin bei den immunisierten Tieren allmählich aus dem Blute verschwinden, ohne dass die Immunität aufhört; es kommt zum Zwecke der Heilserumgewinnung nicht darauf an, die Immunität möglichst hoch zu treiben, sondern darauf, die Tiere in einem solchen Zustande zu erhalten, dass sie auf die Einführung des Virus mit einer krankhaften, vorübergehenden Reaktion antworten; ausschliesslich diese krankhaften Reaktionen sind mit Antitoxinproduktion verbunden.

Auch bei Tierspecies übrigens, welche gewöhnlich als natürlich immun gegen eine bestimmte Infektion resp. Intoxikation gelten, hat man auf die Einführung des Virus Antitoxinproduktion beobachtet. So fand Vaillard², dass bei dem (gegen Tetanus von Natur nahezu immunen) Huhn durch subkutane Einspritzung grosser Dosen filtrierter Tetanuskultur das Blutserum immunisierende Eigenschaften bekommt. Knorr³ bestätigte diese Ermittlung; er fand weiter⁴, dass die Giftdosis, die bei Hühnern bereits zur Antitoxinproduktion Veranlassung gibt, sehr tief unter der Grenze der krankmachenden Dosis liegt. Bei der (gegen Diphtherie natürlich immunen) weissen Ratte vermochte Aronson⁵ durch Einführung von Diphtheriegift Antitoxinbildung hervorzurufen.⁶

Calmette und Delarde⁷ waren nach Untersuchungen, welche die Immunisierung von Tieren gegen die Abrinvergiftung (cf. oben p. 340) betrafen, der Ansicht, dass nur warmblütige Tierspecies, nicht Kaltblüter Antitoxinproduktion zeigen. Metschnikoff⁸ dagegen erhielt bei dem (gegen Tetanusgift nahezu absolut unempfindlichen) Alligator mississippiensis sehr starke Antitoxinbildung; allerdings mussten diese kaltblütigen Tiere zu diesem Zwecke bei

¹ Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 48.

² Vaillard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. No. 4.

³ Knorr. Fortschr. d. Med. 1897. No. 17. p. 658.

⁴ Knorr. Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 323.

⁵ Aronson. Berl. klin. Wochenschr. 1893. p. 625.

⁶ Zu demselben Ergebnis ist auch Kuprianow (Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. p. 433) gekommen.

⁷ Calmette und Delarde. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. No. 12. p. 683, 684.

⁸ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 805.

Temperaturen über 30° C. gehalten werden. Bei Wirbellosen sah Metschnikoff¹ (Tetanusversuche) keine Antitoxinbildung.

Bei der Bestimmung des Wirkungswertes des Blutsersums gingen Behring und Wernicke, wie bereits oben (p. 348) mitgeteilt, ursprünglich so vor, dass sie diejenige Zahl ermittelten, welche angibt, wieviel Gramm Versuchstier ein Gramm Serum gegen die sicher tödliche Minimaldosis des Giftes zu schützen vermag. Später hat Behring² den Begriff „Normalserum“ eingeführt. Er nennt „Normaldiphtherieserum“³ ein solches Serum, von welchem 0,1 ccm — gemischt mit der 10fachen Menge der für 300 bis 400 g schwere Meerschweinchen tödlichen Minimaldosis gelösten (bakterienfreien) Diphtheriegiftes — genügt, um den Eintritt von Krankheitserscheinungen nach der Einspritzung des erwähnten Serum-Gift-Gemisches in den Körper der Tiere zu verhüten.

Zum Zwecke der Bestimmung des Wirkungswertes eines vorliegenden Diphtherieserums verfuhr Ehrlich⁴ — abweichend von Behring und Wernicke (cf. oben p. 349) — ursprünglich folgendermassen: Es wurde je die 10fache Menge der tödlichen Minimaldosis des Giftes mit verschiedenen Quantitäten des Serums gemischt, die Mischungen wurden mit Hilfe von physiologischer Kochsalzlösung je auf 4 ccm gebracht und dann je einem Meerschweinchen subkutan injiziert; aus dem Auftreten oder Nichtauftreten lokaler Infiltrationen, ferner aus dem Verhalten des Körpergewichtes der Tiere, ist am zweiten Tage nach der Injektion ein Urteil darüber möglich, ob die Giftwirkung paralytisch ist oder nicht. Zeigte es sich bei einer derartigen Prüfung, dass geringere Quantitäten des Serums als 0,1 ccm genügten, die 10fache Minimaldosis Gift unschädlich zu machen, so wurde das Serum (in Anlehnung an die oben referierte Behringsche Definition des Begriffes „Normalserum“) als „.....faches Normalserum“ bezeichnet; genügten z. B. 0,05 ccm, so handelte es sich um ein zweifaches Normalserum, genügten schon 0,001 ccm, so lag ein 100faches Normalserum vor. 1 ccm einfaches Normalserum enthält 1 „Immunisierungseinheit“, 1 ccm 100faches Normalserum enthält 100 Immunisierungseinheiten.

¹ Metschnikoff. l. c. p. 804.

² Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 390; Behring und Boer. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 21.

³ Über den Begriff „Tetanusnormalserum“ vergl. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 5.

⁴ Ehrlich, Kossel und Wassermann. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 16; Ehrlich und Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 242 ff.

Bezüglich der Prüfung des Wirkungswertes des Serums ist es von principieller Bedeutung, dass fertiges Diphtheriegift und nicht etwa lebendes Diphtheriebacillenmaterial zur Verwendung gelangt; denn gegen Intoxikation verhält sich die Wirkung eines bestimmten Serums quantitativ ganz anders als gegen Infektion. Zum Schutze gegen die Infektion mit der tödlichen Minimaldosis Kultur — bei der, nach Massgabe der Vermehrung der lebenden Bakterien im Körper, das Gift im Körper erst gebildet wird — genügen stets erheblich geringere Quantitäten des Serums als zum Schutze gegen die Intoxikation mit der tödlichen Minimaldosis bereits fertigen Giftes (Behring und Boer¹).

Die genannte Ehrlichsche Methode der Serumprüfung führte viel schneller und sicherer zu einem Resultat als die ursprünglich zu diesem Zwecke von Behring und Wernicke angewandte Methode. Die letztere, ursprüngliche Methode findet man auch als „französische Methode“ bezeichnet (z. B. von Madsen²).

Später hat dann Ehrlich³ seine Prüfungsmethode noch bestimmten Verbesserungen unterzogen, und auf Grund der letzteren ist dann durch Erlass des Preussischen Kultusministers vom 29. März 1897 die „Instruktion über die Prüfung des Diphtherieheilserums“ festgesetzt worden, nach welcher gegenwärtig in dem Ehrlichschen Institute verfahren wird. (Dieses Institut wurde im Jahre 1896 in Steglitz bei Berlin als „Kgl. Institut für Serumforschung und Serumprüfung“ errichtet und am 1. Oktober 1899 als „Kgl. Institut für experimentelle Therapie“ nach Frankfurt a. M. verlegt.⁴) Bei dieser neuen Prüfungsmethode dient als Massstab für die Serumbestimmung ein (trockenes) unter völligem Ausschluss von atmosphärischem Sauerstoff und von Wasser konserviertes (antitoxisches) Serumpulver von bekanntem Wert. Es hatte sich nämlich herausgestellt, dass Diphtheriegiftlösungen im Allgemeinen sehr veränderlich sind in ihrer Stärke (vergl. unten p. 356), dass sich also ein Diphtheriegift von bestimmtem, dauernd konstantem Wert nicht erhalten lässt, dass dagegen Antitoxinlösungen erheblich haltbarer sind, und dass sich ein Antitoxin namentlich dann in seinem Wirkungswert völlig unverändert konservieren lässt, wenn es völlig trocken und unter

¹ Behring und Boer. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 416.

² Madsen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 425. — Vergl. auch Roux, Martin und Chaillou. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 644.

³ Ehrlich. Klinisches Jahrbuch. Bd. 6. 1897.

⁴ Über die Geschichte des Instituts vergl. den Bericht von Dönitz (Klin. Jahrb. Bd. 7. 1899).

Abschluss von Licht in einem luftleer gemachten Raume kühl aufbewahrt wird.¹ So fand sich Ehrlich veranlasst, die Zugrundelegung von bestimmten Giftlösungen für die Zwecke der Serumprüfung zu verlassen und — in Übereinstimmung mit einem von Madsen² gemachten Vorschlage — Serumlösungen von bestimmtem, bekanntem Wirkungswert der Prüfungsoperation zu Grunde zu legen.

Das Letztere geschieht in bestimmter, durch die „Instruktion“ in allen Einzelheiten festgesetzter Weise; das Princip ist im Ganzen und Grossen das folgende: Je 1 „Immunitätseinheit“ (= Immunisierungseinheit; cf. p. 353) des genannten Test-Serums wird mit verschiedenen Dosen einer beliebigen vorhandenen Diphtheriegiftlösung — die allerdings auch ihrerseits wieder bestimmten, genau festgesetzten Ansprüchen genügen muss³ — vermischt; die erhaltenen Gemische werden je einem Meerschweinchen von 250 bis 280 g Gewicht „rein subkutan“⁴ injiziert, und auf diese Weise wird diejenige Minimaldosis des (zu der Immunitätseinheit zugefügten) Giftes ermittelt, bei der die Tiere nach Ablauf von 4 Tagen eben zu Grunde gehen. Mit dieser so ermittelten Dosis desselben Giftes wird dann das zu prüfende Serum vermischt, und zwar in einer Quantität, die nach Angabe der das Serum herstellenden Fabrik einer Immunitätseinheit entspricht. Das Gemisch wird wiederum einem Tier (wie oben) injiziert; das weitere Verhalten des Tieres gibt dann darüber Auskunft, ob es sich bei der der Prüfung unterzogenen Serumquantität in der Tat um 1 Immunitätseinheit handelte, oder ob das Serum minderwertig war; in dem letzteren Falle nämlich stirbt das Versuchstier vor Ablauf der ersten 4 Tage. Die „Instruktion“ verlangt ferner, dass von den gestorbenen Tieren eine Sektion gemacht wird; hierbei ist insbesondere auf Komplikationen mit vorher bestehenden Krankheiten (Tuberkulose, Pseudotuberkulose, Pneumonie) zu achten, die eine Überempfindlichkeit der Versuchstiere bedingen können.

Es muss noch erklärt werden, weshalb man bei dieser Serumprüfung — wenn man auch keine dauernd konstante Giftlösung herstellen kann (cf. oben) — nicht einfach so vorgeht, dass man für

¹ Genauerer hierüber siehe bei Dönitz (l. c. Sep.-Abdr. p. 5).

² Madsen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 438.

³ Ausführlicheres hierüber siehe bei Ehrlich (Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 599.).

⁴ Über das Verfahren der „rein subkutanen“ Injektion bei Meerschweinchen siehe oben p. 312. Die Art der Injektion ist wesentlich bezüglich der sich anschliessenden krankhaften Folgeerscheinungen; nach rein subkutaner Injektion von Diphtheriegift treten leichter Schwellungen ein als nach submuskulärer Injektion. (Ehrlich. Klin. Jahrb. Bd. 6. 1897. Sep.-Abdr. p. 7).

eine vorhandene Giftlösung die tödliche Minimaldosis (für Meer-schweinchen bestimmten Körpergewichts) bestimmt, und dass man dann an der so ermittelten Dosis (durch Mischung mit verschiedenen hohen Dosen des zu prüfenden Serums und Injektion der Gemische in den Tierkörper) die Stärke des Serums direkt misst. Weshalb wählt man die kompliziertere Methode, wie sie oben beschrieben wurde, bei der zunächst Gemische von je 1 Immunitätseinheit konstantwertigen Serums mit dem Gift auf ihre Wirkung im Tierkörper geprüft werden? Mit anderen Worten: Weshalb benutzt man nicht ohne Weiteres die leicht festzustellende tödliche Minimaldosis der Giftlösung zur Prüfung des Serums, sondern führt zunächst eine Eichung der Giftlösung mit Hilfe von seinem Wirkungswert nach genau bekanntem Serum aus?

Der Grund für diese Massnahmen liegt in höchst interessanten Tatsachen, welche Ehrlich¹ bezüglich der in Diphtheriegiftlösungen im Laufe der Zeit eintretenden Veränderungen ermittelt hat: Ein zunächst in gewisser Weise wirksames Diphtheriegift verliert mit der Zeit an Wirksamkeit. Um die gleichen Intoxikationssymptome bei den Tieren hervorzurufen, sind dann grössere Dosen nötig als vorher. Bei dieser Abschwächung der Giftlösungen findet nun, wie Ehrlich nachgewiesen hat, kein einfacher Ausfall von Giftteilen statt, sondern es wandeln sich (in grösseren oder geringeren Procentsätzen) Giftteile um in ungiftige Körper (von Ehrlich „Toxoid“ genannt), welche aber die Eigentümlichkeit haben, dass sie dasselbe Neutralisierungsvermögen (vergl. oben p. 339) für das Antitoxin besitzen wie das ursprüngliche Gift, aus dem sie entstanden sind. Ausser den eigentlichen Toxoiden, unter denen Ehrlich „Protoxide“ und „Syntoxide“ unterscheidet (die Protoxide sind durch eine grössere, die Syntoxide durch die gleiche Verwandtschaft zu dem Antitoxin ausgezeichnet wie das ursprüngliche Gift, das Toxin), nahm Ehrlich ursprünglich auch noch „Epitoxide“ an (mit geringerer Verwandtschaft zu dem Antitoxin begabt als das ursprüngliche Gift); später jedoch hat Ehrlich² die Bezeichnung „Epitoxide“ wieder fallen lassen, da er nachweisen konnte, dass diese mit geringerer Avidität zu dem Antitoxin begabten Körper nicht erst aus dem Toxin entstehen, sondern ein primäres Sekretionsprodukt der Diphtheriebacillen (ebenso wie das Toxin) sind und bei der Aufbewahrung von Diphtheriegiftlösungen keine Ver-

¹ Ehrlich. Klinisches Jahrbuch. Bd. 6. 1897. Sep.-Abdr. p. 18.

² Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 597. Diese Abhandlung beschäftigt sich ausführlich mit der Konstitution des Diphtheriegiftes.

mehrung erfahren: Ehrlich hat diese Körper dann „Toxone“ genannt. Den Toxonen kommt, wie hier bemerkt sein mag, keine absolute Ungiftigkeit zu: sie vermögen nach längerer Inkubationszeit Lähmungen hervorzurufen (Ehrlich¹). Die genannten komplizierten Verhältnisse, welche in Diphtheriegiftlösungen bestehen², bringen es mit sich, dass die Giftwirkung solcher Lösungen zu ihrem Vermögen, das Antitoxin zu binden, nicht in konstantem Verhältnis steht. Die Giftwirkung lässt sich durch den Tierversuch ohne Weiteres feststellen. Will man aber aus der Wirkung, die ein Gemisch von Giftlösung und antitoxischem Serum auf den Tierkörper ausübt, auf den Wirkungswert des Serums Schlüsse ziehen, so ist es dazu notwendig, die Grösse des Bindungsvermögens der Giftlösung für die Antitoxineinheit (den Neutralisationswert der Giftlösung) zu kennen. Man erfährt über den Wirkungswert eines zu prüfenden Serums nichts, wenn man ermittelt, wie viel davon notwendig ist, um z. B. die einfache für Meerschweinchen tödliche Dosis (oder die 10 fache tödliche Dosis etc.) einer gerade vorliegenden Diphtheriegiftlösung zu neutralisieren. Man erfährt aber sofort durch diese Prüfung den Wirkungswert des Serums, wenn man zuvor an einem seinem Wirkungswerte nach genau bekannten Serum den Neutralisationswert der Giftlösung festgestellt hat. Es wird auf diese Weise ohne Weiteres ein Vergleich ermöglicht zwischen dem Verhalten des seinem Werte nach genau bekannten Serums und des zu prüfenden. Das aber ist es, was durch das oben geschilderte verbesserte Ehrlich'sche Prüfungsverfahren erreicht wird.³

Eine Methode, kleinste Mengen Diphtherieantitoxin quantitativ nachzuweisen, haben Ehrlich und Marx⁴ an-

¹ Ehrlich. l. c.; vergl. auch Madsen. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 827. — Über Immunisierung von Tieren gegen Toxone siehe Dreyer und Madsen (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 259).

² Eine Methode, die komplizierte Zusammensetzung eines Diphtheriegiftes unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Aviditätsverhältnisse der verschiedenen Komponenten für das Antitoxin graphisch darzustellen, hat Ehrlich (Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 598) angegeben: „Giftspektrum“.

³ Ähnlich scheinen die Verhältnisse auch bei der Bestimmung des Wirkungswertes des Tetanusantitoxins zu liegen. Auch hier ist es, wie Behring und Ransom (Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 185) finden, notwendig, das der Prüfung zu Grunde zu legende Testgift zunächst an einem seinem Wirkungswerte nach genau bekannten Testantitoxin zu eichen. — Übrigens hat Marx (Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 455) im Institut von Ehrlich eine Methode ausgearbeitet, ein (sporenfreies) haltbares, trockenes Tetanustoxingift darzustellen.

⁴ Ehrlich und Marx. Siehe Marx (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 141ff.)

gegeben. Bei derselben dient die ödemmachende Wirkung des Diphtheriegiftes als Indikator.

Die oben genannten Veränderungen, welche Diphtheriegiftlösungen bei der Aufbewahrung erleiden, die Bildung von Toxoiden aus dem Gift, d. h. Körpern, welche die Giftigkeit verloren, aber die Fähigkeit der Bindung von Antitoxin behalten haben, sind nun nicht auf das Diphtheriegift allein beschränkt. Eine ganze Reihe anderer Gifte zeigt analoges Verhalten; von Jacoby wurde dies für das Ricin, von Myers für Schlangengift nachgewiesen¹; ebenso ist bei Bakterienhämolysinen (cf. oben p. 87) Toxoidbildung festgestellt worden.²

Oben (p. 339) wurde mitgeteilt, dass Behring und Kitasato bei ihrer ersten Publikation³ die Ansicht aussprachen, die Wirkung des Heilserums beruhe auf direkter Giftzerstörung, auf Neutralisierung des Giftes im chemischen Sinne. Später sind nun eine Reihe von Tatsachen gefunden worden, welche sich mit dieser Ansicht schwer vereinbaren lassen. Diese Tatsachen sind folgende: Zunächst fand Buchner⁴, dass eine bestimmte Mischung von Tetanustoxin und Tetanusantitoxin, welche für Mäuse unschädlich ist, bei Meerschweinchen noch giftige, tetanuserzeugende Eigenschaften entfalten kann.⁵ Dann fand Behring⁶ (bei Versuchen über Tetanusimmunisierung), dass unter dem Einflusse der Giftbehandlung gleichzeitig mit der Antitoxinanhäufung im Blute eine „Überempfindlichkeit“ (cf. p. 350) des lebenden Organismus gegen das Gift resultieren kann: Ein tetanustoxinbehandeltes Pferd „kann in 1 ccm seines Blutes genug Antitoxin besitzen, um eine solche Giftmenge für normale Pferde unschädlich zu machen, von welcher ein Bruchteil genügt, um das antitoxinliefernde Pferd zu töten“. Ferner fanden Roux und Martin⁷, dass Meerschweinchen, die zunächst (durch Einspritzung von anderweitigen Mikroorganismen oder deren Produkten) künstlich in ihrer Resistenz gegen das Diphtheriegift geschädigt waren, durch dieselbe Antitoxinmenge, welche normale Meerschweinchen gegen die tödliche Dosis des

¹ Citirt nach Ehrlich (Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 795).

² Vergl. Kraus und Lipschütz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 62.

³ Behring und Kitasato. Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 49.

⁴ Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1893. p. 481.

⁵ Eine Erklärung für diese Erscheinung unter der Annahme direkter Giftneutralisierung hat Knorr (Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 362) gegeben.

⁶ Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 1254. — Vergl. auch Wladimiroff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 417—419.

⁷ Roux et Martin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. No. 9.

Giftes schützte, nicht mehr gegen diese Dosis zu schützen waren. Weiter konstatierte Roux,¹ dass eine bestimmte Mischung von Tetanustoxin und Tetanusantitoxin, welche normale Meerschweinchen nicht zu beeinflussen vermag, solche Meerschweinchen an Tetanus erkranken lässt, welche vorher gegen die Infektion mit dem Massaua-Vibrio (cf. weiter hinten im Text) immunisiert wurden. Ferner fanden Roux und Calmette,² dass ein bestimmtes Gemisch von 1 mg Schlangengift und 3 cem Schlangengiftimmunserum (cf. oben p. 340, 345), welches auf Kaninchen nicht im mindesten krankmachend wirkte, durch 10 Minuten lange Erhitzung auf 68° C. ohne Weiteres giftige, die Tiere tötende Eigenschaften erhielt. (D. h. das Gift war durch das Serum nicht zerstört worden; es konnte seine Wirkungen wieder entfalten, nachdem das Serum durch die Erhitzung unwirksam gemacht worden war.) Eine analoge Beobachtung hat Wassermann³ an der Mischung von Pyocyaneusgift mit dem entsprechenden Antitoxin (cf. unten p. 369) gemacht. (Im Gegensatz dazu fand Marengi⁴ bei Untersuchung von Gemischen von Diphtheriegift und Diphtherieantitoxin, dass durch die Erhitzung das Gift zerstört wurde, während das Antitoxin wirksam blieb.)

Die genannten Tatsachen lassen sich, wie bereits bemerkt, mit der Annahme einer direkten Zerstörung, einer Neutralisierung des Giftes durch das antitoxische Heilserum, schwer vereinigen; und in diesem Sinne fasst Buchner⁵ das Wesen der Vorgänge bei der Serumtherapie nicht als Giftzerstörung, sondern als „rascheste Immunisierung aller noch nicht von der spezifischen Giftwirkung ergriffenen Zellterritorien“ auf.

Im Gegensatz dazu hat Ehrlich⁶ Beobachtungen über die Beeinflussung von Ricin (cf. oben p. 340) durch Antiricinserum publiciert, welche durchaus für eine direkte Einwirkung der beiden Körper auf einander sprechen. Wie wir bereits oben (p. 341) mitteilten, bewirkt das Ricin in einer mit Kochsalzlösung hergestellten Verdünnung von defibriniertem Blut eigenartige Gerinnungen (Zusammenballungen der Erythrocyten). Ehrlich fand nun, dass, wenn man zu dem Blute nicht Ricinlösung, sondern Gemische von Ricin und Antiricinserum setzt, der Gerinnungsprocess um so mehr verringert wird, je mehr das

¹ Roux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 725.

² Roux et Calmette. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 250.

³ Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 310.

⁴ Marengi. Centr. f. Bakt. Bd. 22. 1897. p. 524.

⁵ Buchner. Berl. klin. Wochenschr. 1894. p. 26.

⁶ Ehrlich. Fortschr. d. Med. 1897. No. 2. p. 41.

Gemisch Antiricin enthält. Es handelt sich hier um rein quantitative Beeinflussungen. Ehrlich konstatierte weiter, dass Gemische, in denen soviel Antiricin vorhanden ist, wie eben ausreicht, um den Gerinnungsprocess nicht mehr zu Stande kommen zu lassen, auch für Mäuse gerade neutralisiert, d. h. ungiftig sind, dass aber der geringste Überschuss an Ricin in der Mischung, der den Gerinnungsprocess wieder auftreten lässt, der Mischung auch für Mäuse krankmachende Eigenschaften verleiht. Im Verfolg der genannten Ricin-Versuche hat Ehrlich¹ nachweisen können, dass im Reagensglas Gift und Antitoxin sich in konzentrierteren Lösungen weit schneller gegenseitig beeinflussen als in verdünnteren Lösungen, ferner, dass Wärme den Zusammentritt beschleunigt, Kälte ihn verlangsamt. Ehrlich vertritt nach diesen Ermittlungen durchaus die Annahme einer direkten Einwirkung des Giftes und des Antitoxins auf einander; und seine oben (p. 354 ff.) ausführlich referierte Prüfungsmethode des Wirkungswertes des antitoxischen Diphtherieserums ist von Anfang bis zu Ende auf dieser Annahme basiert. — Auch Knorr steht völlig auf dem letzteren Standpunkt. Knorr² konstatierte z. B. bezüglich der Heilung der Tetanusintoxikation durch das antitoxische Tetanusserum bei verschiedenen Tierspecies, dass bei einer und derselben Erkrankungsschwere die Heilung durch das Serum um so leichter gelingt, je empfindlicher gegen das Tetanusgift die Tierspecies a priori ist. Da nun zur Hervorrufung derselben Erkrankungsschwere um so weniger Gift erforderlich ist, je empfindlicher das Tier ist, so scheint die zur Heilung notwendige Antitoxinmenge in direktem Verhältnisse zu der wirkenden Giftmenge zu stehen. Das spricht aber für eine direkte gegenseitige Beeinflussung von Gift und Antitoxin. — Auch Behring³ hält nach wie vor an der Annahme fest, dass Gift und antitoxisches Serum einander direkt beeinflussen.

Geht also die moderne Anschauung im Allgemeinen dahin, dass eine direkte Bindung (Neutralisierung) des Giftes durch das Antitoxin statthat, so bestehen über die Art und Weise, wie das Gift bei allmählich gesteigertem Antitoxinzutritt durch das Antitoxin in Anspruch genommen wird, gegenwärtig noch erhebliche Differenzen in den Anschauungen. Ehrlich nimmt, wie oben (p. 356, 357) bereits gesagt, verschiedene Komponenten in der Giftlösung an, von denen die „Toxone“ geringere Avidität zu dem Antitoxin besitzen als das

¹ Ehrlich. Klinisches Jahrbuch. Bd. 6. 1897. Sep.-Abdr. p. 13.

² Knorr. Habilitationsschrift. Marburg. 1895. p. 17.

³ Behring. cf. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 251; Fortschr. d. Med. 1897. No. 1.

eigentliche Toxin. Arrhenius und Madsen¹ wollen diese Komponenten nicht gelten lassen: Die Abnahme der Wirksamkeit des Toxins bei Antitoxinzusatz kommt nach den Autoren² aller Wahrscheinlichkeit nach durch die Verbindung nur zweier Körper (Toxin und Antitoxin) zu Stande. Diese Verbindung ist teilweise in ihre Bestandteile zerfallen, sodass ein chemisches Gleichgewicht zwischen den letzteren und der Verbindung gemäss dem Gesetz von Guldberg und Waage³ besteht. Arrhenius und Madsen nehmen also ein einheitliches Toxin an; die verschiedene Avidität ist nach ihnen nur eine scheinbare, der ganze Vorgang der Neutralisierung in seinen einzelnen Teilen ein Analogon zu dem Neutralisierungsvorgange, wie er bei der allmählichen Sättigung einer Ammoniaklösung durch eine schwache Säure, z. B. Borsäure, statthat.⁴

Über die chemische Natur der in dem antitoxischen Serum vorhandenen wirksamen Substanzen (Antitoxine, Antikörper, Heilkörper) ist bis jetzt wenig Sicheres bekannt. Behring und Knorr⁵ haben gefunden, dass die „Tetanusheilkörper“ sehr widerstandsfähig gegen physikalische, chemische und atmosphärische Einflüsse sind, dass sie bei der Dialyse des Serums in das Dialysat übergehen, und dass sie in dem letzteren die charakteristischen Eiweissreaktionen durchaus vermissen lassen.⁶ In trockener Form scheinen die Antitoxine gegen äussere Beeinflussungen ausserordentlich widerstandsfähig zu sein (cf. auch oben p. 354). Camus⁷ fand z. B., dass Diphtherieserum ebenso wie trockenes sérum antivenimeux (cf. oben p. 346) 15 Min. auf 140° C.

¹ Sv. Arrhenius und Th. Madsen. Mehrere Veröffentlichungen Kopenhagen 1902; ferner Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. 44. 1903. p. 7 ff. (Ausführliches Referat in Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. p. 97 ff.) — Vergl. auch Madsen. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 630 ff.

² cf. Zeitschr. f. physikal. Chemie. Bd. 44. 1903. p. 50.

³ Über das Gesetz von Guldberg und Waage siehe Ostwald, Grundriss d. allg. Chemie. 3. Aufl. Leipzig. 1899. p. 290.

⁴ Über die Stellungnahme der Ehrlichschen Schule gegenüber der Anschauungsweise von Arrhenius und Madsen siehe Ehrlichs Abhandlung in Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 793 ff. — Vergl. auch Frhr. v. Dungern. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 275 ff.; H. Sachs. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 37. 1904. p. 251 ff. — Gegen Arrhenius und Madsen würde auch die Angabe von van Calcar (Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 1028 ff.) sprechen, dass es durch ein besonderes Dialysierverfahren gelingt, aus Diphtheriegiftbouillon das eigentliche Toxin zu entfernen und so eine Flüssigkeit zu erhalten, die nur noch Toxonwirkungen entfaltet.

⁵ Behring, Die Blutserumtherapie. I. Leipzig. G. Thieme. 1892. p. 52.

⁶ Vergl. auch Pröscher. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 1176.

⁷ Camus. Citiert bei Morax und Marie (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 421).

oder 30 Min. auf 110° C. erhitzt werden können, ohne ihre charakteristischen Eigenschaften zu verlieren.

Zum Zwecke der Gewinnung von Heilserum, welches für die Behandlung des diphtheriekranken Menschen Verwendung finden soll, werden jetzt fast ausschliesslich Pferde der Immunisierung unterzogen; aber auch Kühe, Schafe, Ziegen sind zu diesem Zwecke verwendet worden¹; die Herstellung grösserer Mengen Serums erfordert selbstverständlich stets die Verwendung grosser Tierindividuen (die leicht die Entziehung einer grösseren Quantität Blutes vertragen).

Das Heilserum lässt sich, wie bereits oben (p. 349) erwähnt, nach dem Vorgange von Behring und Wernicke durch einen Zusatz von 0,5 % Karbolsäure haltbar machen. Die Karbolsäure kann zweckmässig mit Chloroform kombiniert werden in der Weise, dass man — wie es zuerst Behring und Knorr² zum Zwecke der Konservierung des Tetanusheilserums taten — das Serum in eine Flasche bringt, deren Boden mit Chloroform bedeckt ist, und dass man nach mehrtägigem Aufbewahren der Flüssigkeit im Eisschrank das Serum von dem Chloroform abhebt, in kleinere Fläschchen füllt und mit $\frac{1}{2}$ % Karbolsäure versetzt. Letzteres Verfahren zum Zwecke der Konservierung des Diphtherieheilserums empfohlen Behring und Boer.³ Aronson konserviert seine „Diphtherie-Antitoxinlösung-Schering“ durch Zusatz von 0,2 % Trikresol.⁴ Roux und Martin⁵ fügen ihrem Diphtherieserum nichts weiter als ein Stückchen Kampher zu und finden, dass es sich dann, in sterilen, vollständig gefüllten Flaschen im Dunkeln aufbewahrt, vortrefflich hält. Über die Haltbarkeit des Diphtherieserums, wie es im Handel erscheint, hat Marx⁶ berichtet. Die beste

¹ cf. Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion. Leipzig. G. Thieme. 1894. p. 231; Roux et Martin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. No. 9.

² cf. Behring, Die Blutserumtherapie. II. Leipzig. G. Thieme. 1892. p. 63; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893. p. 411.

³ Behring und Boer. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 415.

⁴ Prospekt der „Chemischen Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering)“ vom 15. März 1894.

⁵ Roux et Martin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. No. 9. p. 624.

⁶ E. Marx. Festschr. f. Rob. Koch. Jena. 1903. p. 457ff.: Vom März 1895 bis Juni 1903 mussten von 1104 Prüfungsnummern, die durch das Ehrlich'sche Prüfungsinstitut (vergl. oben p. 354) hindurchgegangen waren, 34 (= 3,08 %) wegen eingetretener Abschwächung eingezogen werden. Es hatten sich abgeschwächt 2 nach 3—4 Monaten, 9 nach 6—10 Monaten, 23 nach 10—25 Monaten. Einige Sera werden citiert, die noch 6 Jahre nach der Herstellung vollwertig waren.

Methode, das antitoxische Serum zu konservieren, ist, wie bereits oben (p. 355) ausführlich erörtert wurde, diejenige, bei der das Serum zunächst in trockene Form gebracht wird, um dann unter Abschluss von Licht, Feuchtigkeit und Sauerstoff kühl aufbewahrt zu werden.¹

Eine Reihe von Autoren haben sich bemüht, die in dem Blutserum resp. in der Milch (cf. weiter unten) immunisierter Individuen enthaltenen Antitoxine in konzentrierterer Form zu gewinnen.² Nach den Untersuchungen von Brieger und Boer³ scheidet Kochsalz in Verbindung mit Chlorkalium bei längerer Einwirkung (18—20 Stunden) auf Diphtherieheilserum bei 30—37° C. die Antitoxine quantitativ aus; in dem Niederschlag finden sich ausserdem Eiweiss und Salze. Zinksulfat und Zinkchlorid bewirken (nach denselben Autoren) ebenfalls quantitative Ausfällung. Behring⁴ hat über gelungene Herstellung eines ausserordentlich hochwertigen Diphtherieserums in trockener Form berichtet (cf. oben p. 355); 1 g dieses Präparates enthielt 5000 „Antitoxin - Normaleinheiten“ (= Immunisierungseinheiten; cf. oben p. 353). Nach Bujwid⁵ gelingt die Konzentrierung des Diphtherieserums auch durch Ausfrieren: Das entstehende Eis ist frei von Antitoxinen; die zurückbleibende bräunliche Flüssigkeit enthält die Gesamtmenge der Antitoxine.

Durch Ehrlich⁶ ist (bei Versuchen an ricinfesten Mäusen; cf. oben p. 340) der Nachweis geführt worden, dass die Antitoxine in die Milch überzugehen vermögen, und dass durch Säugung

¹ cf. Ehrlich. Klinisches Jahrbuch. Bd. 6. 1897. Sep.-Abdr. p. 4, 5; Behring. Fortschr. d. Med. 1897. No. 1. p. 4.

² Die ersten hierher gehörigen Arbeiten sind: Tizzoni und Cattani (Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. No. 21; Bd. 10. 1891. No. 2/3: Versuche mit dem Serum tetanusimmunisierter Hunde). Emmerich und Tsuboi (Die Natur der Schutz- und Heilsubstanz des Blutes. Wiesbaden. Bergmann. 1892). Emmerich, Tsuboi und Steinmetz (Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 11/12—14). Brieger und Ehrlich (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893: Versuche an Milch [s. den nächsten Absatz oben im Text] tetanusimmunisierter Tiere). Brieger und Cohn (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893: Versuche an Milch tetanusimmunisierter Tiere). Aronson (Berl. klin. Wochenschr. 1894. p. 454: Versuche an Diphtherieserum. Vergl. hierzu auch Aronson. Berl. med. Gesellsch. 25. Juli 1894 [Deutsche med. Wochenschr. 1894. Vereinsbeilage. p. 77]). Wassermann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 235 ff.: Versuche an Milch diphtherieimmunisierter Tiere).

³ Brieger und Boer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 263 und 266.

⁴ Behring. Fortschr. d. Med. 1897. No. 1. p. 4.

⁵ Bujwid. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 287.

⁶ Ehrlich. 7. int. Kongr. f. Hyg. und Demogr. London. 1891 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 10. p. 763); Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 183 ff.

Immunität hervorgerufen werden kann. Gleichzeitig hat Ehrlich festgestellt, dass Immunität resp. Giftfestigung durch die Mutter, aber nicht durch den Vater, auf die Nachkommenschaft übertragen wird. Genau so wie bei der Ricinimmunität liegen diese Verhältnisse nach den Untersuchungen von Ehrlich und Brieger¹ auch bei der Tetanusimmunität (Versuche an einer tetanusimmunisierten Ziege); genau so liegen sie auch, nach den Feststellungen von Wernicke², bei der Diphtherieimmunität (Versuche an immunisierten Meerschweinchen).³ Bei der Vererbung der erworbenen Immunität kommen nach den Ermittlungen Ehrlichs zwei differente Faktoren in Betracht: erstens die Versorgung des fötalen Blutes mit immunisierenden Substanzen aus dem mütterlichen Blute, und zweitens die durch die Säugung bedingte Vermehrung dieser Substanzen im Organismus des Kindes.

Wie Ehrlich und Wassermann⁴ feststellten, ist der Gehalt der Milch an wirksamen Substanzen ganz erheblich geringer als der des Blutes des milchliefenden Tieres; bei Diphtherie und Tetanus verhielten sich die Immunisierungswerte der Milch und des Blutes wie 1:15 bis 1:20 bis 1:30.

Mit dem Harn wird das Diphtherieantitoxin nach Bomstein⁵ nur in ganz unbedeutender Menge ausgeschieden. Über Ausscheidung durch Speichel und Schweiss siehe die Mitteilung von Salomonsen und Madsen.⁶

Bezüglich der Dauer, der Haltbarkeit der erworbenen Immunität hat man die beiden verschiedenen Arten, nach denen Immunität erworben werden kann, scharf aus einander zu halten. Ist die Immunisierung eine „aktive“⁷, d. h. vollzieht sie sich durch Überstehen einer Krankheit, muss der Organismus die in ihn eingedrungenen

¹ Brieger und Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 393; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893. p. 336.

² Wernicke. Festschrift z. 100jähr. Stiftungsfeier d. med.-chir. Friedr.-Wilh.-Instituts. Berlin. 1895.

³ Für das Diphtherieantitoxin ist die Übertragung aus der Milch der Amme in das Blut des Säuglings jüngst auch durch den Versuch am Menschen festgestellt worden, und zwar auf der Heubnerschen Klinik durch Salge (Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 60. 1904. p. 12).

⁴ Ehrlich und Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 248.

⁵ Bomstein. Centr. f. Bakt. Bd. 22. 1897. p. 592.

⁶ Salomonsen et Madsen. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 263.

⁷ Ehrlich. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 189. — Behring (Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 663) bezeichnet diese Art der Immunisierung als „isopathische“.

oder eingebrachten differenten Substanzen selbst überwinden, und schafft er sich so selbst eine Resistenz gegen ähnliche Invasionen derartiger Substanzen, so ist die aus diesem Kampf des Körpers mit den Schädlichkeiten resultierende Immunität eine relativ feste, relativ lange Zeit andauernde. War die Immunisierung hingegen eine „passive“¹, d. h. wurde dem Organismus die Immunität verliehen durch Einführung von Blut, Blutserum, Milch eines immunisierten Individuums, wurden also die immunisierenden Substanzen dem Organismus fertig gebildet überliefert, so ist die Dauer der auf diese Weise mühe-los erlangten Immunität eine relativ kurze, über eine Reihe von Wochen wahrscheinlich nicht hinausgehende.²

Bezüglich der mit der aktiven Immunisierung resp. der mit der Erzeugung und dem Ablauf der Impfkrankheit in dem Organismus auftretenden Veränderungen und der daraus resultierenden Zustände hat man zu unterscheiden zwischen wirklicher „Immunität“ und einem anderen Zustande, welcher von R. Pfeiffer als „Resistenz“ bezeichnet worden ist. Oben (p. 343, Anm. 4) haben wir diese Verhältnisse bereits kurz berührt. Die wirkliche, „echte“ Immunität ist stets etwas streng Specificisches; sie gilt ausschliesslich für diejenige Krankheit resp. gegen die Beeinflussung mit demjenigen Krankheitserreger, mit dessen Hülfe die Immunisierung geschah; die echte Immunität ist ferner — falls sie nicht durch passive, sondern durch aktive Immunisierung erworben wurde — stets ein Zustand von längerer Dauer. Im Gegensatz dazu versteht man unter dem Begriffe „Resistenz“ einen Zustand, dem weder der Charakter der Specificität, noch auch eine längere Dauer zukommt, der stets nur vorübergehend ist. Weiteres hierüber siehe im Kapitel Choleravibrio.

Calmette und Delarde³ haben als die Ersten Beobachtungen publiciert, die sich auf lokale Immunität resp. auf lokale Giftfestigung beziehen. Sie experimentierten mit Abrin, dem Toxalbumin der Jequiritybohne (cf. oben p. 340), und mit dem, aus dem Blut abrinimmunisierter Tiere hergestellten, Anti-Abrinserum („sérum antiabrique“). Das Abrin bewirkt bekanntlich, wenn es mit der Conjunctiva des Auges in Berührung kommt, Eiterung. Es zeigte sich nun, dass lokal mit dem Serum vorbehandelte Kaninchenaugen durch Abrin nicht afficiert werden; ebenso liess sich auch bereits bestehende Abrineiterung durch

¹ Diese Art der Immunisierung nennt Behring (l. c.) „antitoxische“.

² Ehrlich. l. c. — Bomstein (Centr. f. Bakt. Bd. 22. 1897. p. 587) sah das Hunden subkutan oder intravenös injizierte Diphtherieantitoxin gewöhnlich innerhalb 15—18 Tagen wieder völlig aus dem Blute verschwinden.

³ Calmette et Delarde. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 687, 688.

lokale Behandlung mit dem spezifischen Serum zur Heilung bringen. Ähnliche Erscheinungen am Auge wie Abrin macht nach den genannten Autoren auch Schlangengift; und auch hier liess sich (mit Hülfe des entsprechenden antitoxischen Serums) lokale Immunität erzielen. Römer¹ gelang es bei Abrinversuchen am Kaninchenauge, auch durch aktive Immunisierung (cf. oben p. 364) lokale Immunität resp. lokale Antikörperbildung hervorzurufen.²

An dieser Stelle seien die Feststellungen von Wassermann und Takaki³ über antitoxische Wirkung der nervösen Centralorgane normaler Tiere gegenüber dem Tetanusgift genannt. Die Autoren stellten fest, dass das Rückenmark und namentlich das Gehirn vom Menschen, Meerschweinchen, Kaninchen, von Tauben, Pferden dem Tetanusgift gegenüber wie ein spezifisches Antitoxin wirken. Die wirksame Substanz ist nicht wasserlöslich, sondern an unlösliche Zellbestandteile gebunden; die Gehirnventrikelflüssigkeit zeigte sich unwirksam. Ebenso waren andere Organe als Gehirn und Rückenmark unwirksam. Hiermit stimmt auch überein, dass Ransom⁴ in dem Körper von Tauben, die durch Tetanusgift getötet waren, im Centralnervensystem kein Gift festzustellen vermochte, wohl aber in allen anderen Organen. Für das Diphtheriegift gelten, wie von verschiedenen Seiten⁵ festgestellt wurde, diese Verhältnisse nicht. Dagegen konstatierten Kempner und Schepilewsky⁶, dass die nervösen Centralorgane des Meerschweinchens (im Gegensatz zu den übrigen Organen des Tieres) gegen das Botulismustoxin (cf. hinten: *Bac. botulinus*) antitoxisch wirken; auch hier zeigte sich die wirksame Substanz in Wasser unlöslich. Metschnikoff⁷ hat auch das Gehirn von Kaltblütern auf antitoxische Wirkung gegenüber dem Tetanusgift untersucht: bei Schildkröten fand er sehr schwache, bei Fröschen gar keine Wirkung. Durch Kochen verliert Gehirn, welches dem Tetanusgift gegenüber wirksam ist, diese Wirkung, wie Ehrlich⁸ mit-

¹ Römer. Citiert bei Ehrlich (Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 890).

² Ähnlich ist auch die von Frhr. v. Dungern (Die Antikörper. Jena. 1903. p. 114) am Kaninchenauge nach Injektion von Majaplasma (Maja = See-spinne) beobachtete lokale Antikörperbildung.

³ A. Wassermann und Takaki. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 1.

⁴ Ransom. Mitgeteilt von Behring (Deutsche med. Wochenschrift. 1898. p. 68).

⁵ Vergl. Aronson (Deutsche med. Wochenschr. 1898. Vereinsbeil. p. 44), Bomstein (Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 584).

⁶ Kempner und Schepilewsky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. p. 214.

⁷ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 33.

⁸ Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 890.

geteilt hat. Nach im Ehrlichschen Institut von E. Marx¹ angestellten Versuchen ist die genannte giftneutralisierende Wirkung des Gehirns derjenigen spezifischen Antitoxins principiell als gleichwertig anzusehen, während Besredka² findet, dass die Bindung, welche das Tetanugift an die Gehirnssubstanz erfährt, eine erheblich weniger feste ist als die Bindung zwischen dem Gift und dem spezifischen Serumantitoxin (durch antitoxisches Serum konnte nämlich der Gehirn-Toxin-Verbindung das Toxin völlig entzogen werden).

Wir haben oben (p. 337ff.) ausführlich das Behringsche Gesetz besprochen, nach welchem das Blutserum von Individuen, die gegen eine bestimmte Infektionskrankheit (durch Überstehen der Krankheit, durch künstliche Vorbehandlung mit dem schädlichen Agens) Immunität erworben haben, die Fähigkeit besitzt, die Immunität auf normale Individuen zu übertragen. Wir haben uns dann im Speciellen mit solchen hierhergehörigen Erkrankungen beschäftigt, die im wesentlichen auf die Wirkung toxischer Substanzen zu beziehen sind, und wir sahen, dass das Blutserum der immunisierten Individuen hier antitoxische, d. h. das Gift, das Toxin paralysierende Eigenschaften besitzt, die sich häufig auch leicht im Reagensglase nachweisen lassen (vergl. oben p. 341). Ausser der antitoxischen Wirkung, wie sie dem Serum gegen Tetanus, Diphtherie u. s. w. immunisierter Individuen eigentümlich ist, können nun bei Seren immunisierter Individuen noch mannichfache andere Wirkungen beobachtet werden.

Wir sprachen oben (p. 345) davon, dass das Blutserum von Menschen, welche Cholera, oder welche Typhus überstanden haben, immunisierende Einwirkungen Versuchstieren gegenüber entfaltet. Die Einwirkungen sind in diesen Fällen nicht giftwidrige, antitoxische; sondern es handelt sich hier um bakterienschädigende, baktericide, antibakterielle Wirkungen den entsprechenden Bakterienarten gegenüber. Die genannten Verhältnisse, deren Kenntnis wir den systematischen Untersuchungen R. Pfeiffers und seiner Mitarbeiter verdanken, sind nicht an dem Blutserum geheilter menschlicher Patienten entdeckt worden, sondern sie sind bei dem Studium der Einwirkungen aufgefunden worden, die die entsprechenden pathogenen Bakterien auf den Organismus geeigneter Versuchstiere ausüben. Wie der Cholera- und der Typhusprocess, so verhalten sich in den genannten Beziehungen (d. h. in der Eigentümlichkeit des Blutserums

¹ E. Marx. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 238.

² Besredka. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 147.

immunisierter Individuen, baktericide Wirkungen gegen die entsprechenden Bakterienarten zu entfalten) auch „verwandte“ Krankheitsprocesse. Es sind hier solche (experimentell bei Versuchstieren zu erzeugende) Krankheitsprocesse gemeint, welche durch Infektion der Tiere mit Bakterienarten hervorgerufen werden, die in ihren allgemeinen Eigenschaften dem Cholera-vibrio resp. dem Typhusbacillus nahe stehen. Betonen möchten wir, dass die genannten Verhältnisse ebenfalls unter das Behringsche Gesetz fallen: das Blutserum immunisierter Individuen überträgt die Immunität auf normale Individuen; nur existiert in so fern ein durchgreifender Unterschied zwischen diesen Verhältnissen und den entsprechenden bei Tetanus, bei Diphtherie, bei der Ricin-, der Schlangengiftintoxikation etc., als wir es bei den letzteren Processen mit antitoxischer Wirkung des Blutserums zu tun haben, bei Cholera, Typhus und verwandten Processen aber mit baktericider.

Diese baktericiden Wirkungen des Blutserums kommen am schärfsten zum Ausdruck, wenn sie sich im Innern des Tierkörpers abspielen. Bei geeigneter Versuchsanordnung lassen sie sich hier vortrefflich beobachten. Es handelt sich hier um Folgendes: Bei Tieren, z. B. Meerschweinchen, welche vor einigen Wochen in geeigneter Weise mit Cholera- oder Typhusbakterien etc. vorbehandelt wurden, besteht ein Zustand spezifischer Immunität, welcher nur gegen die Infektion mit derjenigen Bakterienart gilt, mit der die Vorbehandlung (Schutzimpfung) ausgeführt wurde. Entnimmt man nun solchen Tieren Blut und stellt daraus das Serum her, so kann man an diesem Immunserum sehr leicht sein spezifisch baktericides Vermögen in der Weise feststellen, dass man das (mit Bouillon verdünnte) Serum, gemischt mit einer frischen Kultur derjenigen Bakterienart, mit welcher das serumliefernde Tier vorbehandelt wurde, einem normalen Meerschweinchen in die Bauchhöhle spritzt. Herausgenommene Proben der intraperitonealen Flüssigkeit zeigen dann, dass die in die Bauchhöhle eingebrachten Bakterienzellen dort in kürzester Zeit zu Grunde gehen, aufgelöst, zerstört werden. Wurde eine andere als die zur Vorbehandlung benutzte Bakterienart dem Tiere eingebracht, so wird sie nicht geschädigt. Genaueres über diese „R. Pfeiffersche spezifische Immunitätsreaktion“ („Pfeiffersches Phänomen“) siehe hinten in dem Kapitel Cholera-vibrio. Die spezifischen bakterienschädigenden Stoffe in dem Immunserum bezeichnet man als „spezifische Bakterioly sine“.

Was die spezifischen Eigenschaften des Immunserums angeht, so scheint die Sache übrigens so zu liegen, dass — sowie man unter Umständen nach den Eigenschaften zweier von einander differenter Bakterienarten sagen kann, die beiden Arten seien mit einander „ver-

wandt“ — auch bei den entsprechenden, durch Behandlung von Tieren mit den Bakterien gewonnenen, Serumarten von „verwandtschaftlichen“ Beziehungen gesprochen werden kann. So fanden z. B. Loeffler und Abel¹, dass sowohl das Typhus-Immunserum dem *Bacterium coli* gegenüber wie das *Bacterium coli*-Immunserum dem Typhusbacillus gegenüber grössere Wirksamkeit entfaltet als normales Serum. Es kommt hier ohne Zweifel eine gewisse verwandtschaftliche Beziehung des Typhusbacillus zu dem *Bacterium coli* zum Ausdruck.

Oben sahen wir, dass dem Blutserum immunisierter Individuen das eine Mal antitoxische, das andere Mal baktericide Wirkungen zukommen. Es lassen sich jedoch auch Blutsera durch Immunisierung gewinnen, welche beide genannten Wirkungen zu entfalten vermögen. So gewann Metschnikoff² ein Serum, welches sowohl baktericid wie auch antitoxisch wirkte, durch Behandlung von Tieren mit Cholera Gift, und Wassermann³ erhob einen entsprechenden Befund auch bei der Behandlung von Tieren mit dem löslichen Gifte des *Bac. pyocyaneus*.

Specifische Wirkungen des Serums immunisierter Individuen auf die entsprechenden Bakterien lassen sich nun — ähnlich wie specifische antitoxische Wirkungen (vergl. oben p. 341 ff.) — auch im Reagensglase beobachten.

Die erste Beobachtung auf dem letztgenannten Gebiete machten (1889) Charrin und Roger⁴; sie betraf den *Bacillus pyocyaneus*, welcher in vitro durch das Serum specifisch immunisierter Kaninchen geschädigt wurde: die Bacillen verloren ihre Beweglichkeit und sanken in dem Serumgefässe zu Boden, kleine krümelige Zusammenhäufungen bildend. Behring und Nissen⁵ konstatierten (1890), dass das Serum des gegen die Infektion mit dem *Vibrio* Metschnikoff immunisierten Meerschweinchens den *Vibrio* Metschnikoff kräftig abtötet. Metschnikoff⁶ stellte (1891) ähnliche Verhältnisse fest für die Beeinflussung des *Diplococcus pneumoniae* durch das entsprechende Kaninchen-

¹ Loeffler und Abel. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 64.

² Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 271.

³ Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 275.

⁴ Charrin und Roger. Soc. de biol. Paris. 1889 (citirt nach Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. No. 4. p. 201). Siehe auch Bouchard (10. internat. med. Congr. Berlin. 1890. Verhandl. Bd. 1. p. 54).

⁵ Behring und Nissen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 429.

⁶ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 474.

Immunserum.¹ Issaëff und Ivánoff² fanden (1894) Ähnliches für den „Vibrio Ivánoff“ und das zugehörige Immunserum. Metschnikoff³ sowie Bordet⁴ haben dann (1895) die entsprechenden Verhältnisse auch für den Cholera-vibrio studiert. Bordet⁵ hat bei dieser Gelegenheit höchst interessante Beobachtungen mitgeteilt, welche sich auf die Bedingungen beziehen, unter denen das Cholera-Immunserum in vitro auf die Cholera-bakterien schädigend einwirkt: Frisch aus dem Körper des choleraimmunisierten Tieres gewonnenes Serum besitzt ohne Weiteres direkt bakterienschädigende Eigenschaften. Durch längeres (Wochen langes) Aufbewahren aber, sowie durch einige Minuten dauernde Erwärmung auf 55° C. geht diese Wirkung verloren. Das Serum ist jedoch in diesem veränderten Zustande dauernd fähig, spezifische bakterienschädigende Fähigkeiten auszulösen: Es braucht nur frischem Blut resp. Blutserum eines normalen Tieres zugesetzt zu werden; die Mischung besitzt ohne Weiteres spezifisch cholera-vibriionenschädigende Eigenschaften. (Statt des normalen Blutes resp. Blutserums kann zu einer solchen Mischung auch, wie vor Bordet bereits Metschnikoff⁶ fand, die Peritonealflüssigkeit eines normalen Meerschweinchens genommen werden.)

Über die Methodik des „baktericiden Reagensglasversuches“ (Messung der baktericiden Kraft des Serums durch angelegte Kulturplatten etc.) hat M. Neisser⁷ eine besondere Anleitung veröffentlicht.

Nach Emmerich und Löw⁸ sind diese in vitro zu beobachtenden spezifischen bakterienschädigenden Wirkungen des Serums künstlich immunisierter Tiere unter anaëroben Verhältnissen energischer als unter aëroben. P. Th. Müller⁹ sowie Walker¹⁰ kamen zu demselben Resultat.

Hinsichtlich der bakterienschädigenden Wirkungen spezifischen Immunserums im Allgemeinen hat Gruber¹¹ (1896) die Ansicht aus-

¹ Durch Issaëff (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 260) wurde die letztere Beobachtung bestätigt.

² Issaëff und Ivánoff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 122.

³ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 443.

⁴ Bordet. Ebenda. p. 489 ff.

⁵ Bordet. Ebenda. p. 498, 499.

⁶ Metschnikoff. l. c.

⁷ M. Neisser. In P. Ehrlich, Gesammelte Arbeiten u. s. w. Berlin. 1904. p. 493 ff.

⁸ Emmerich und Löw. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 36.

⁹ P. Th. Müller. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 587.

¹⁰ Walker. Ebenda. Bd. 29. 1901. p. 435.

¹¹ Gruber. Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 9.

gesprochen, dass die wesentliche Wirkung der spezifischen „Antikörper“ (cf. oben p. 345) darin besteht, dass sie die Hüllen der Bakterienleiber zum Verquellen bringen. Die Bakterienzellen werden nach dieser Auffassung klebrig, verlieren ihre Eigenbewegung (wenn dieselbe vorher vorhanden war) und vereinigen sich zu Ballen (vgl. die oben [p. 369] citierten Beobachtungen von Charrin und Roger und anderen Autoren). Die hier wirksamen spezifischen Substanzen der Immunsera nannte Gruber¹ „Agglutinine“. (An dieser Stelle sei schon mitgeteilt, dass diese Stoffe mit den oben [p. 368] besprochenen Bakteriolytinen nicht identisch sind; wir kommen unten [p. 375] hierauf zurück.)

Man kann — und zwar gilt dies Alles für die Verhältnisse, die die Typhusinfektion, die Cholerainfektion und „verwandte“ Prozesse betreffen; cf. oben p. 367 — das genannte Phänomen der „Agglutination“ in vitro in verschiedener Weise beobachten: Entweder man stellt sich von den zu prüfenden Bakterien (junge Agarkultur) eine Aufschwemmung in Bouillon her und bringt davon ein Tröpfchen mit der geeigneten Quantität des Serums (welches zweckmässig vorher bereits mit Bouillon verdünnt wurde) eines spezifisch immunisierten Tieres auf dem Deckglase zusammen. Das Gemisch wird dann als hängender Tropfen disponiert und mikroskopisch beobachtet. Oder man lässt die Reaktion im Reagensglase vor sich gehen: Eine Öse junger Agarkultur der zu prüfenden Bakterien wird in 1 ccm Bouillon aufgeschwemmt, und die Suspension wird mit der geeigneten Quantität des spezifischen Immunserums vermischt. In dem einen wie dem anderen Falle lässt sich dann — und zwar im Falle des Vorliegens einer beweglichen Art nach eingetretenem Unbeweglichwerden der Zellen — ein Zusammentreten der Bakterien zu grösseren Haufen beobachten. Die Reaktion ist in demselben Sinne eine spezifische, wie die oben (p. 368) besprochene R. Pfeiffersche Immunitätsreaktion (Genaueres hierüber siehe weiter unten sowie hinten in dem Kapitel Typhusbacillus). Sie wird heutzutage im Laboratorium zur Identifizierung bestimmter Bakterienarten bzw. zur Differenzierung einander ähnlicher Arten ausserordentlich häufig angewandt. Dadurch, dass man die genannte Beeinflussung der Bakterien durch das Serum im Brutschranke (bei 37°) vor sich gehen lässt, wird, wie Gruber und Durham angaben, die Probe beschleunigt und verschärft. Man be-

¹ Gruber. Wien. klin. Wochenschr. 1896. No. 11, 12; Gruber und Durham. Münch. med. Wochenschr. 1896. No. 13.

zeichnet diese Agglutinationsprobe auch als „Grubersche Reaktion“.¹

Die Vorbedingung für diese Probe ist die Benutzung möglichst wirksamen Immunserums. Ferner ist es auch nicht gleichgültig, ob der in Frage kommende, zu prüfende Bakterienstamm für den Tierkörper stark oder schwach virulent ist. Wie R. Pfeiffer² hervorhebt, beeinflusst das spezifische Immunserum auch in vitro stark virulente Kulturen stets erheblich weniger als schwach virulente.

Über die ebenfalls auf Agglutinierung durch spezifisches Immunserum beruhende Widalsche Reaktion siehe hinten das Kapitel Typhusbacillus.

Was das Phänomen der Agglutination im Allgemeinen angeht, so ist wichtig die von Widal und Sicard³ festgestellte Tatsache, dass abgetötete Bakterienzellen sich ebenso agglutinieren lassen wie lebende (die genannten Autoren experimentierten mit Typhusbacillen, die z. T. durch Erwärnung auf 57—60° C., z. T. durch Formalin abgetötet waren). Nicolle⁴ fand, dass auch gefärbte Bakterien agglutiniert werden; er empfiehlt in bestimmter Weise gefärbte Kulturen namentlich zur Demonstration des Agglutinationsprocesses.

Zum Zustandekommen der Agglutinierung sind verschiedene Substanzen notwendig: 1) die der Bakterienzelle angehörige agglutinierbare Substanz, 2) die in dem betreffenden Serum vorhandene agglutinierende Substanz, das Agglutinin (cf. oben p. 371), 3) (worauf Joos⁵ aufmerksam gemacht hat) Salze (Kochsalz und andere Salze kommen in Frage); in salzfreier Lösung bzw. in Abwesenheit von Salzen tritt, wie auch Friedberger⁶ findet, keine Agglutination auf.

Was die Frage der Specificität der Agglutinationsreaktion angeht, so liegen, wie bereits oben bemerkt, die Verhältnisse hier ähnlich wie bei dem Pfeifferschen Phänomen: ein Immunserum, welches durch Behandlung eines Tieres mit einer bestimmten Bakterienart gewonnen wurde, agglutiniert häufig nicht nur diese Art,

¹ Die erste Mitteilung über die diagnostische Bedeutung der genannten Probe machte Durham am 3. Januar 1896 an die Royal Society in London (Proceed. vol. 59; citiert nach Gruber, Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 15 und Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 479).

² R. Pfeiffer. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 594.

³ Widal et Sicard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 370.

⁴ Nicolle. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1904. p. 224.

⁵ A. Joos. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 422 ff.; Bd. 40. 1902. p. 203 ff.

⁶ Friedberger. Centr. f. Bakt. Bd. 30. 1901. p. 336 ff. Vergl. auch M. Neisser und Friedemann. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 19.

sondern auch ihr verwandte Bakterienarten: ein Typhusserum z. B. häufig auch das *Bact. coli* (cf. oben p. 369). Pfaundler¹ hat in diesem Sinne von Gruppenagglutination gesprochen. Allerdings liegt die Grenze der Verdünnung, bei welcher das Immunserum die gleichnamige (homologe) Bakterienart noch agglutiniert, gewöhnlich viel höher als die Verdünnungsgrenze für das Zustandekommen der Agglutination verwandter (heterologer) Arten. In schwachen Verdünnungen (hergestellt mit physiologischer Kochsalzlösung, mit Nährbouillon) pflegt auch das Serum von normalen (nicht vorbehandelten) Tieren Agglutinationswirkung auf Bakterienaufschwemmungen auszuüben; spezifische Wirkungen der Immunsera können also wesentlich erst bei verhältnismässig hohen Verdünnungen zum Ausdruck kommen; die Grenze für die Wirkung liegt in den verschiedenen Fällen ganz verschieden hoch. Zum Verständnis der oben genannten Tatsache, dass mehrere, einander verwandte Bakterienarten durch ein Immunserum agglutiniert werden, nimmt Wassermann² an, dass die agglutinierende Substanz des Serums im einzelnen Falle aus Partialagglutininen³ besteht, von denen ein Teil auf mehrere Bakterienarten wirksam ist.

Wird ein Tier durch Vorbehandlung mit mehreren Bakterienarten gleichzeitig gegen diese verschiedenen Arten immunisiert, so kann auch sein Serum agglutinierende Fähigkeit gegenüber den verschiedenen Bakterienarten erhalten, wie B. Fischer und Flatau⁴ feststellten. Wird ein solches, z. B. zwei verschiedene Bakterienarten agglutinierendes Serum mit Zellen der einen Bakterienart versetzt, so können diese Zellen den auf sie wirksamen Anteil der agglutinierenden Substanzen absorbieren, und es bleibt dann ein Serum zurück, welches nur noch auf die in Frage kommende andere Bakterienart agglutinierend wirkt.⁵

Für eine grosse Reihe von Bakterienarten hat man die Anwesenheit spezifischer Agglutinine in dem Serum der vorbehandelten Tiere festgestellt. Ob eine jede Bakterienart die Fähigkeit besitzt, Agglutininbildung zu veranlassen, ist noch nicht sicher feststehend; im übrigen ist es nach Nicolle⁶ die agglutinierbare Substanz (cf. oben p. 372), welche das Auftreten des Agglutinins im Tierkörper veranlasst.

Zum Nachweis der Agglutination ist es selbstverständlich stets erforderlich, dass die in Frage kommende Bakterienaufschwemmung

¹ M. Pfaundler. Münch. med. Wochenschr. 1899. p. 473.

² A. Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 289.

³ Vergl. hierüber auch Totsuka. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 123.

⁴ B. Fischer und Flatau. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 335.

⁵ Vergl. Castellani. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 17.

⁶ Nicolle. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 176.

zunächst von einander isolierte Zellen enthält. Bei jungen Kulturen eigenbeweglicher Bakterienarten ist dieser Zustand ohne Weiteres gegeben. Handelt es sich aber um unbewegliche Arten, so sind häufig besondere Kunstgriffe notwendig, um die Zellen von einander zu trennen. „homogene Kulturen“ zu schaffen. Nach einem zuerst von Arloing und Courmont (1898) angegebenen Princip (siehe hinten das Kapitel *Tuberkelbacillus*) werden zu diesem Zwecke die (in flüssigem Nährboden angelegten) Kulturen während ihrer Entwicklung häufig kräftig geschüttelt. Später hat Courmont¹ die Anwendung eines permanent wirkenden Schüttelapparates hierzu empfohlen; Lubowski² schüttelt die von dem zu benutzenden Kulturmaterial hergestellten Aufschwemmungen mit Glasperlen.

Pfaundler³ hat darauf aufmerksam gemacht, dass Zellen von Bakterien, die längere Zeit mit sie agglutinierendem Serum in Berührung stehen, hierbei zu längeren Fäden auswachsen können (Fadenreaktion). Nach R. Kraus⁴ geht der Fadenbildung die Agglutination stets voraus; die Fadenreaktion ist eine nicht konstante Begleiterscheinung der Agglutination.

Um die Stärke der agglutinierenden Wirkung eines Serums zahlenmässig auszudrücken, gibt man nach dem Vorgange von R. Stern⁵ denjenigen stärksten Verdünnungsgrad des Serums an, bei welchem es (bei zweistündiger Einwirkung auf das Bakterienmaterial im hängenden Tropfen bei Brüttemperatur) mikroskopisch noch deutlich festzustellende Agglutination hervorruft. Eisenberg und Volk⁶ haben für die agglutinierbare Substanz sowohl wie für das Agglutinin Einheitsmaasse zu schaffen gesucht.

Die Agglutinine werden durch dreistündige Erhitzung der Seren auf 57° C., ferner auch durch Einwirkung von Chloroform auf die letzteren nicht geschädigt⁷, scheinen also verhältnismässig widerstandsfähige Körper zu sein. Chanoz, Courmont und Doyon⁸ liessen

¹ P. Courmont. Journ. de phys. et de path. gén. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. p. 461.

² Lubowski. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 98.

³ Pfaundler. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 72; Zeichnungen p. 136.

⁴ R. Kraus. Wien. klin. Wochenschr. 1899. No. 29.

⁵ R. Stern. Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 11, 12. — ref. Baumgartens Jahresber. 1897. p. 372.

⁶ Eisenberg und Volk. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 156, 157.

⁷ Vergl. Jatta. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 228. — Bereits 1896 zeigten Nicolle und Halipré (citirt bei Widal und Sicard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 380), dass Erhitzung auf 60° C. dem Typhusserum seine agglutinierenden Eigenschaften nicht nimmt.

⁸ Chanoz, Courmont et Doyon. C. R. Soc. de biol. 1900. Nr. 28.

auf ein Typhusimmunserum Kältegrade von -180° C. 20 Minuten lang einwirken; das Agglutininungsvermögen wurde hierbei ebenso wenig geschädigt wie die Agglutinierbarkeit einer ebenso behandelten Typhusbacillenkultur. Auch gegen das Austrocknen sind die agglutinierenden Substanzen des Serums sehr resistent, wie durch Widal und Sicard¹ festgestellt wurde. Von einer Reihe von Autoren sind Methoden angegeben worden, spezifisches Immunserum in angetrocknetem Zustande für die Agglutinationsprobe zu verwenden.²

Durch eine grössere Reihe von Beobachtungen ist es sichergestellt, dass bei unseren Versuchstieren agglutinierende Substanzen aus dem Blut der Mutter in das des Fötus überzugehen vermögen. Auch beim Menschen ist dies der Fall.³ Auch mit der Milch werden die Agglutinine ausgeschieden (durch Säugung übertragen).⁴

R. Pfeiffer und Marx⁵ haben darauf aufmerksam gemacht, dass ein Immunserum (z. B. von typhusimmunisierten Individuen stammend) sehr wohl baktericid wirken kann, ohne dass es deshalb agglutinierende Eigenschaften zu besitzen braucht. Die Agglutinine sind also mit den Bakteriolytinen nicht identisch. Mertens⁶ zeigte, dass (Typhus- und Cholera-) Immunsere, welche zunächst die Fähigkeit, Agglutination hervorzurufen, besitzen, diese Fähigkeit verhältnismässig bald verlieren können, während ihre bakteriolytischen Eigenschaften unverändert erhalten bleiben.

An dieser Stelle sei eine Erscheinung genannt, welche man nach ihrem Entdecker als R. Kraussches Phänomen⁷ bezeichnet: Wenn man ältere Bouillonkulturen von Cholera-, Typhus- und anderen Bakterien (in denen die Bakterienleiber zerfallen sind) zunächst durch keimfreie Filtration (vergl. oben p. 256) von den festen Bestandteilen trennt, so geben die keimfreien Filtrate, mit den gleichnamigen Immunsere versetzt, flockige Niederschläge. Die Reaktion ist eine spezifische wie die Agglutinationsreaktion; sie wird ganz im Allgemeinen dort in Kulturfiltraten beobachtet, wo das benutzte Serum in den zu-

¹ Widal et Sicard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 366.

² Vergl. Richardson. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 445; Jacobsthal. Arch. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 207 ff.

³ Vergl. H. Schumacher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 343.

⁴ Vergl. Stäubli. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 375 ff. (Versuche an Tieren). Über einen entsprechenden Fall beim Menschen hat Mahrt (cf. Centr. f. Bakt. Bd. 30. 1901. p. 675) berichtet.

⁵ R. Pfeiffer und Marx. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 491.

⁶ Mertens. Ebenda. 1901. p. 381 (Arb. aus d. R. Pfeifferschen Institut).

⁷ R. Kraus. Wien. klin. Wochenschr. 1897. No. 32; ebenda. 1901. No. 29.

gehörigen Kulturen (in denen die Zellen noch erhalten waren) Agglutiniierung bewirkte. Die präcipitablen Substanzen in den Kulturfiltraten stammen aus den Zelleibern der Bakterien; man kann, wie R. Kraus feststellte, präcipitable Filtrate auch dadurch erhalten, dass man die in jungen Kulturen vorhandenen Bakterienzellen zunächst unter hohem Drucke auspresst, die Flüssigkeiten erst dann filtriert. Nach R. Kraus und Frhr. v. Pirquet¹ dürfte die präcipitierbare Substanz mit derjenigen Substanz der Bakterienzelle identisch sein, welche bei der Agglutinationsreaktion von dem Agglutinin des Serums gebunden wird. Die präcipitierende Substanz des Serums (Bakterienpräcipitin, Bakterienkoagulin) ist wahrscheinlich mit dem Agglutinin identisch.²

Ransom und Kitashima³ fanden, dass eine Bakterienkultur, die durch ein bestimmtes Immunserum agglutiniert wird, erheblich resistenter gegen den Angriff des Agglutinins, d. h. weniger leicht agglutinierbar dadurch gemacht werden kann, dass man sie durch eine Reihe von Generationen hindurch auf einem Nährboden züchtet, dem eine Quantität (etwa 1 %) des entsprechenden Immunserums zugesetzt wurde. Ebenso zeigte sich eine so gewonnene Kultur bei dem R. Pfeifferschen Versuch (Beeinflussung der Kultur durch spezifisches Immunserum in der Bauchhöhle des Meerschweinchens; vergl. oben p. 368) resistenter als vorher. Es wird also auf diese Weise eine Gewöhnung der Bakterien an das Immunserum, eine Art Immunisierung gegen dasselbe erreicht. P. Th. Müller⁴ hat darauf aufmerksam gemacht, dass ähnliche Vorgänge sich wahrscheinlich auch im Organismus des erkrankten Individuums abspielen können, sodass z. B. eine Typhusbacillenkultur, welche unmittelbar aus dem Körper des Typhuskranken stammt, geringere Agglutinierbarkeit zeigen könnte, als sie sonst allgemein am Typhusbacillus beobachtet wird.⁵ Dieser Punkt, für dessen Zutreffen zahlreiche Beobachtungen aus der Praxis sprechen, ist für die differentielldiagnostische Bewertung der Befunde, die man bei der Agglutinationsreaktion erhält, wichtig.

In dem Blute immunisierter Individuen haben wir vorstehend eine Reihe von Gruppen spezifisch wirkender Substanzen kennen gelernt:

¹ R. Kraus und Frhr. v. Pirquet. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 68; s. auch A. Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 280.

² Vergl. A. Wassermann. l. c.

³ Ransom und Kitashima. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 295.

⁴ P. Th. Müller. Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 60.

⁵ Vergl. auch Kirstein. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 252.

Behandeln wir den Tierkörper mit gewissen (durch Bakterien oder höhere Organismen gebildeten) Giften, um ihm Immunität gegen diese Schädlichkeiten zu verleihen, so bilden sich bei dem Immunisierungsvorgange innerhalb des Tierkörpers Gegengifte, Antitoxine (cf. oben p. 339 ff.); dieselben sind dann im Blute und speciell im Blutserum nachweisbar: sie haben die Fähigkeit, die entsprechenden Gifte unschädlich zu machen. Behandeln wir den Tierkörper nicht mit Giften als solchen, sondern mit den Leibern, den Zellen der Bakterien (Bakterienkulturen), so entstehen in erster Linie nicht antitoxische Substanzen im Tierkörper, sondern bakterienschädigende (Bakteriolysine, Agglutinine; vergl. oben p. 367 ff.); dass in dem letzteren Falle daneben auch antitoxische Substanzen sich bilden können, haben wir oben (p. 369) bemerkt. Es bilden sich also bei dem Immunisierungsvorgange stets solche Substanzen im Tierkörper, welche die Fähigkeit besitzen, der einwirkenden Schädlichkeit entgegenzuwirken, sie unschädlich zu machen, zu paralysieren.

Man hat nun ausser Giften und Bakterienzellen die verschiedensten anderen, in tierischen und pflanzlichen Organismen sich findenden Dinge dem tierischen Körper einverleibt und in einer ganzen Reihe von Fällen ebenfalls die Bildung entsprechender Gegenkörper, Antikörper beobachtet. Besonders interessant haben sich die Vorgänge bei der Einverleibung fremden Blutes in den tierischen Körper erwiesen. Es hat sich ganz allgemein gezeigt, dass sich dabei Substanzen im Körper bilden (und nachher im Blutserum nachzuweisen sind), die auf diejenige Blutart, mit welcher die Behandlung des Tieres vorgenommen wurde, schädigend wirken, die betreffenden roten Blutkörperchen auflösen und zerstören (specifische Hämolysine). Diese durch Vorbehandlung mit Blut in dem Organismus entstehenden hämolytisch wirkenden Stoffe sind nicht zu verwechseln mit den in normalen Seris vorkommenden Hämolysinen, die wir oben (p. 334) besprochen.

Die erste Entdeckung auf diesem Gebiete wurde (1898) durch Belfanti und Carbone¹ gemacht, welche fanden, dass das Blutserum von Pferden, denen (defibriniertes) Kaninchenblut eingebracht wurde, dadurch stark giftig für Kaninchen, und zwar nur für Kaninchen wurde. Bordet² führte dann (ebenfalls 1898) den Nachweis, dass das Serum von Meerschweinchen, denen Kaninchenblut eingespritzt

¹ Belfanti e Carbone. *Giornale della R. Acc. di med. di Torino*. 1898. (citirt nach Cagnola. *Giornale della R. Soc. Ital. d'ig.* 1903).

² J. Bordet. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. 1898. p. 692.

wird, die Fähigkeit erhält — die ihm vorher fehlte —, die roten Blutkörperchen des Kaninchens zu zerstören, aufzulösen: es bleibt nur das transparente Stroma zurück; das Blut wird lackfarben; der Zerstörung geht die Agglutination der roten Blutkörperchen (vgl. oben p. 341, Anm. 3) voraus. Die hier konstatierte Bildung eines blutkörperchenschädigenden Gegenkörpers, dessen Wirkung spezifisch gegen die zur Vorbehandlung benutzte Blutart gerichtet ist, hat sich in der Folge als etwas ganz Gesetzmässiges erwiesen. Es handelt sich hier, wie schon bemerkt, um ein Analogon zu der Bildung spezifisch wirkender bakterienschädigender Stoffe in dem Körper von Tieren, die mit bestimmten Bakterienarten behandelt werden (vgl. oben p. 369). Eine Parallele hiermit besteht, wie Bordet fand, auch insofern, als das spezifische hämolytische Serum durch halbstündige Erwärmung auf 55 — 60° C. seine hämolytische Fähigkeit verliert („inaktiviert“ wird)¹, durch Zusatz frischen Serums eines normalen Tieres geeigneter Species (in dem oben genannten Falle z. B. eines Meerschweinchens oder Kaninchens) aber seine spezifische blutkörperchenschädigende Eigenschaft wieder erhält.

Anstatt defibriertes Blut den Tieren einzuspritzen, kann man zur Erzeugung der spezifischen Hämolsine auch die Blutkörperchen an sich (im gewaschenen Zustande; vgl. oben p. 335) dem Tierkörper einverleiben; man wird dies stets dann tun müssen, wenn es Einem darauf ankommt, eventuelle komplicierende Wirkungen des Serums bei dem Immunisierungsvorgange auszuschalten.

Durch die Untersuchungen von Bulloch² wurde festgestellt, dass nach der Einspritzung der Erythrocyten zunächst eine Latenzperiode eintritt, und dass dann ein kritischer Auftritt des Hämolsins im Blute erfolgt.

Dubois³ fand, dass rote Blutkörperchen, die (in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt) auf 115° C. erhitzt wurden, zur Hämolsinbildung im Tierkörper nicht mehr Veranlassung geben; das Blutserum der damit behandelten Tiere bekommt jedoch spezifische agglutinierende Eigenschaften, d. h. es agglutiniert die Blutkörperchen derjenigen Tierspecies, von welcher die eingespritzten Blutkörperchen stammten.

Metalnikoff⁴ sowie Schwarz⁵ haben über das Auftreten

¹ Die agglutinierende Fähigkeit bleibt erhalten (cf. oben p. 374).

² Bulloch. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 726. — Vergl. auch H. Sachs. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1903. p. 494 ff.

³ A. Dubois. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 690 ff.

⁴ Metalnikoff. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 532.

⁵ Schwarz. Orig.-Bericht Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 32. 1903. p. 641 ff.

von spezifischen Hämolytinen im Blutserum von Laboratoriumstieren berichtet, die mit (Pferde-)Blut gefüttert wurden.

Schattenfroh¹ hat die überraschende Mitteilung gemacht, dass bei der Injektion von Harn in den Tierkörper spezifische Hämolytine im Blutserum auftreten können, deren Wirkung gegen die Blutkörperchen der Species gerichtet ist, von der der Harn stammte. Durch J. Morgenroth² wurde die Entdeckung bestätigt. Wegen der Erklärung der genannten, zunächst auffallend erscheinenden Tatsache sei auf die weiter unten zu besprechende Ehrlichsche Theorie der Entstehung der Antikörper verwiesen. In analoger Weise beobachtete übrigens Frhr. v. Dungern³ nach Behandlung von Tieren mit Kuhmilch das Auftreten spezifischen Hämolytins in ihrem Blutserum. Durch F. Meyer und Aschoff⁴ wurde diese Beobachtung bestätigt.

Ehrlich und Morgenroth⁵ haben auch Untersuchungen darüber angestellt, wie es sich mit etwaiger Hämolytinsbildung verhält, wenn dem Tierkörper Erythrocyten der eigenen Species einverleibt werden. Es trat in der Tat Hämolytinsbildung ein („Isolysine“, so genannt im Gegensatz zu den nach Injektion einer fremden Blutart auftretenden Hämolytinen, welche die Autoren als „Heterolysine“ bezeichnen). Die Blutkörperchen des behandelten Individuums waren allerdings gegen das im Einzelfall gebildete Hämolytin völlig unempfindlich, wie sich leicht verstehen lässt; im Übrigen bestanden bei anderen Individuen derselben Tierspecies die verschiedensten Empfindlichkeitsgrade gegen ein und dasselbe Isolysin.

Über die Technik hämolytischer Versuche haben wir bereits oben (p. 335) das Wichtigste mitgeteilt; dort handelte es sich um Hämolytine, wie sie in normalem Blutserum vorkommen; für die spezifischen Hämolytine sind die Versuchsmethoden die gleichen.

Durch subkutane Einführung von Rattenmilz oder Kaninchenlymphdrüsen in den Körper von Meerschweinchen, d. h. durch Behandlung der Tiere mit leukocytenreichen Organen erzielte Metschnikoff⁶ (1899) die Bildung spezifischer, gegen die Leuko-

¹ A. Schattenfroh. Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1239; Arch. f. Hyg. Bd. 45. 1902. p. 361.

² J. Morgenroth. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 25.

³ Frhr. v. Dungern. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 964.

⁴ F. Meyer und Aschoff. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 27.

⁵ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 21.

⁶ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 762; vergl. auch Besredka (Ebenda. 1900. p. 390 ff.), Funck (Centr. f. Bakt. I. Bd. 27, 1900. p. 670 ff.).

cyten der entsprechenden Tierspecies, und zwar nur dieser (im ersten Falle der Ratte, im zweiten des Kaninchens) gerichteter Antikörper im Organismus der Meerschweinchen; diese Antikörper fanden sich dann im Blutserum der Meerschweinchen vor, das Blutserum bekam die Eigenschaft, die Leukocyten zunächst zu agglutinieren und dann zu zerstören (unter blasiger Umwandlung aufzulösen). Es wurden so spezifische leukotoxische Sera (sérum antileucoocytaire) erzielt.¹

In analoger Weise beobachtete Landsteiner² (1899) durch Behandlung von Tieren mit Spermatozoën fremder Species die Bildung spezifischer spermotoxischer Antikörper im Organismus der Tiere: wurden den letzteren nach der Behandlung entsprechende Spermatozoën in die Bauchhöhle eingebracht, so büßten diese bald ihre Beweglichkeit ein — zum Unterschied von Spermatozoën, die in die Bauchhöhle normaler Tiere eingebracht wurden. Durch Metschnikoff³ wurde diese Entdeckung bestätigt und auch an dem Serum der behandelten Tiere spermotoxisches Vermögen festgestellt (sérum antispermique). Moxter⁴ konstatierte an solchem Serum auch hämolytisches Vermögen; dasselbe war spezifisch gegen die Erythrocyten derjenigen Tierspecies gerichtet, mit deren Spermatozoën die Vorbehandlung erfolgt war. F. Meyer und Aschoff⁵ konstatierten auch an dem Serum von Tieren, die sie mit Kuhmilch behandelt hatten, u. a. das Vermögen, die Spermatozoën des Stiers zu immobilisieren.

Frhr. v. Dungern⁶ behandelte Meerschweinchen mit Flimmer-epithelzellen, welche der Trachea des frisch geschlachteten Rindes entnommen waren; das Serum der behandelten Tiere gewann epithelschädigende (die Flimmerbewegung lähmende etc.) Eigenschaften. Gleichzeitig wirkte es hämolytisch. Ein epithelschädigendes Serum gewann der Autor⁷ übrigens auch durch Behandlung der Tiere mit Kuhmilch.⁸

¹ Dass auch dem normalen Blutserum leukocide Eigenschaften zukommen, ist bereits oben (p. 336) erwähnt. Dieselben sind jedoch verhältnismässig schwach, an Intensität jedenfalls mit denen der hier genannten spezifischen Immunsera nicht zu vergleichen.

² K. Landsteiner. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 549.

³ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 741.

⁴ Moxter. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 64.

⁵ F. Meyer und Aschoff. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 27.

⁶ Frhr. v. Dungern. Münch. med. Wochenschr. 1899. p. 1228 ff.

⁷ Frhr. v. Dungern. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 964.

⁸ Bezüglich der Erklärung für diese Erscheinung, sowie für die kurz vorher erwähnte, durch F. Meyer und Aschoff beobachtete sei auf die

Delezenne¹ hat über Sera berichtet, die durch Behandlung von Tieren mit Lebersubstanz sowie mit Gehirnschubstanz erhalten wurden und denen leberzellenschädigende (sérum antihépatique) resp. nervenzellenschädigende (sérum nevrottoxique) Eigenschaften zukommen sollen. Bierry² sowie Pearce³ berichteten in entsprechender Weise über nephrotoxische (Nieren, namentlich das Epithel derselben schädigende) Sera.

Die Bakterioly sine, Hämoly sine, Spermotoxine (Spermoly sine), Nephroly sine etc. fasst man auch unter dem Namen der „Cytoly sine“ zusammen. Eine zusammenfassende Darstellung des Gebietes mit eingehender Bibliographie findet man bei London.⁴

Eine ganze Reihe von Mitteilungen beschäftigen sich mit Immunisierung des Organismus gegen Enzyme und der hierbei beobachteten Bildung von Antienzymen im Körper der Tiere. Frhr. v. Dungern⁵ konstatierte nach Einverleibung eiweiss spaltender (verflüssigender) Bakterienenzyme in den Tierkörper das (allerdings nicht konstante) Auftreten von Antikörpern im Blutserum, deren Wirkung spezifisch gegen die entsprechenden Enzyme gerichtet war: Diese Antikörper haben die Eigenschaft, bei Zusatz zu dem betreffenden Enzym die verflüssigende Wirkung desselben (z. B. auf Gelatine) aufzuheben; bezüglich der Methodik vergl. oben p. 77. Der genannte Autor sah auch bei Staphylokokkeninfektion des Menschen (Osteomyelitis) in dem Blutserum der erkrankten Individuen Antikörper auftreten, welche dem die Gelatine verflüssigenden Enzym der Staphylokokken entgegen wirkten. Morgenroth⁶ erhielt durch Behandlung von Ziegen mit Labenzym in dem Serum der Tiere ein Antilab (dasselbe verhindert die Milch zur Gerinnung bringende Wirkung des Labs); zu demselben Ergebnis gelangte auch Briot⁷. Ebenso gelang es Morgenroth⁸ auch, auf dem genannten Wege

weiter unten folgende Besprechung der Ehrlichschen Theorie über die Bildung der Antikörper verwiesen.

¹ Delezenne. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 686 ff.

² Bierry. C. R. Soc. de biol. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 31. p. 411.

³ Pearce. Univ. of Pennsylv. med. bull. 1903. July—Aug.

⁴ London. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 48 ff. (Bibliographie ebenda p. 154 ff.).

⁵ Frhr. v. Dungern. Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 1040; ebenda p. 1157; „Die Antikörper“. Jena. 1903. p. 25.

⁶ J. Morgenroth. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 352 ff.

⁷ Briot. Thèse de Paris. 1900. (citiert nach Sachs. Fortschr. d. Med. 1902. p. 426).

⁸ J. Morgenroth. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 721 ff.

gegen ein pflanzliches Lab, die Cynarase¹, einen Gegenkörper („Anticynarase“) zu erzielen. Die genannten beiden Antienzyme wirken durchaus spezifisch: das Antilab paralyisiert nicht die Wirkung der Cynarase, die Anticynarase nicht diejenige des tierischen Lab-enzym. — Gessard² erhielt einen Gegenkörper gegen die Tyrosinase³, Achalme⁴ erzielte ein Antitrypsin, H. Sachs⁵ ein Antipepsin, A. Schütze⁶ ein Antistrapsin sowie eine Antilaktase.

Von den oben (p. 375) besprochenen, in Bakterienkulturfiltraten mit Immunserum zu erhaltenden spezifischen Niederschlägen zu unterscheiden ist eine andere Gruppe spezifischer Niederschläge, welche man erhält, wenn man Eiweisslösungen zusammenbringt mit dem Serum von Tieren, die mit identischem Eiweiss vorbehandelt sind. Die erste Entdeckung auf diesem Gebiete stammt von Tschistowitsch⁷ (1899), welcher beobachtete, dass das Blutserum von Kaninchen, die Injektionen des Serums des Aalblutes (vgl. oben p. 342) erhalten hatten, mit Aalserum zusammengebracht in dem letzteren Trübung und Niederschlagsbildung veranlasste. Ebenso sah Tschistowitsch Niederschlagsbildung eintreten, wenn er Pferdeblutserum zusammenbrachte mit dem Serum von Kaninchen, die mit Pferdeblutserum vorbehandelt waren. Durch Bordet (1899) wurden diese Beobachtungen bestätigt⁸ und durch entsprechende Untersuchungen ergänzt, die mit dem Serum von Tieren angestellt wurden, welche mit Milch vorbehandelt waren. Bordet⁹ behandelte Kaninchen intraperitoneal mit Kuhmilch (die behufs partieller Sterilisierung¹⁰ 1 Stunde auf 65° C. erhitzt worden war) und erhielt dann von den Tieren ein Blutserum, welches sich der Kuhmilch gegenüber spezifisch verhielt:

¹ Enzym aus den Blüten von *Cynara cardunculus*, welches in Italien zur Käsebereitung benutzt wird.

² C. Gessard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 609 ff.

³ Eine in vielen Pilzen sich findende, durch Glycerin extrahierbare Diastase, welche bei Einwirkung auf Tyrosin ein rotes Pigment erzeugt.

⁴ P. Achalme. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 746.

⁵ H. Sachs. Fortschr. der Med. 1902. p. 427.

⁶ A. Schütze. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 308 ff.; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 457 ff.

⁷ Tschistowitsch. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 413. (Siehe auch Bordet. Ebenda p. 232.)

⁸ J. Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 232.

⁹ Bordet. Ebenda. p. 240.

¹⁰ Vergl. hinten das Kapitel „Bakterien der Milch“.

Während normales Kaninchenserum, dem Kuhmilch zugeträufelt wurde, das entstehende homogene opake Gemisch unverändert liess, bewirkte das Serum der vorbehandelten Tiere, ebenso behandelt, flockige Ausfällung. Bordet nennt dieses spezifische Serum „Laktoserum“. Fisch¹ sowie A. Wassermann und Schütze² stellten dann fest, dass das durch Vorbehandlung der Tiere mit Kuhmilch erzeugte Laktoserum nur auf Kuhmilch fällend wirkt, nicht auf Ziegenmilch, Frauenmilch etc., dass mit Ziegenmilch vorbehandelte Tiere ein Serum liefern, welches nur auf Ziegenmilch fällend wirkt, u. s. w. Wassermann und Schütze fanden weiter, dass längere Zeit gekochte Milch durch ihr Laktoserum nicht mehr gefällt wird.

Bei der Fällung der Milch durch Laktoserum handelt es sich (wie bei den zuerst besprochenen Fällungen) um Ausfällung von Eiweisskörpern (Kasein der Milch etc.); Genaueres über die Verhältnisse bei der Milchfällung hat P. Th. Müller³ erforscht.

Es handelt sich, wie vorstehend bereits gesagt, bei der genannten Präcipitationsreaktion um die Ausfällung von Eiweisskörpern; und zwar hat sich in der Folge gezeigt, dass dieselbe ganz im Allgemeinen in Eiweisslösungen eintritt, wenn man sie mit dem Serum von Tieren zusammenbringt, welche eine Vorbehandlung mit Injektionen derselben Eiweissart erfahren haben. Die Reaktion ist in hohem Grade eine spezifische, und diese Tatsache hat es ermöglicht, sie zu diagnostischen Zwecken, zur Erkennung bestimmter Eiweissarten in ausgedehntem Masse verwendbar zu gestalten (biologische Eiweiss-Differenzierungsmethode). Um den Ausbau der Methode für die Zwecke der Praxis haben sich namentlich A. Wassermann sowie Uhlenhuth verdient gemacht.⁴

Auch bei dieser Methode hat sich wieder, wie es auch bei anderen biologischen Reaktionen der Fall ist (vgl. oben p. 369, 373), der Einfluss verwandtschaftlicher Beziehungen als wichtiger Faktor für den Ausfall der Reaktion im Einzelfalle erwiesen. Uhlenhuth⁵, welcher Kaninchen Hühnereiereiweiss intraperitoneal einbrachte, erzielte, wie das bereits vorher von A. Wassermann sowie von

¹ Fisch. Courier of med. St. Louis. 1900 (citiert nach Schütze, Zeitschrift f. Hyg. Bd. 38. p. 488).

² A. Wassermann und Schütze. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Vereinsbeil. p. 178.

³ P. Th. Müller. Arch. f. Hyg. Bd. 44. 1902. p. 126 ff.; Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 521 ff.; ebenda Bd. 34. 1903. p. 48 ff.

⁴ Bezüglich der historischen Verhältnisse sei auf Schütze (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. p. 487) verwiesen.

⁵ Uhlenhuth. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 734.

Myers¹ festgestellt war, mit dem Serum der Tiere Niederschlagsbildung in Hühnereiweisslösung. In Lösungen anderer Eiweissarten trat ein Niederschlag nicht auf; nur sah ihn Uhlenhuth in Lösungen von Taubeneiereiweiss entstehen, wenngleich schwächer als in Hühnereiweisslösungen. Absolute Specificität kommt der Reaktion also nicht zu: verwandtschaftliche Beziehungen der Eiweisskörper geben sich in ihrem Ausfall kund. Wir werden weiter unten hierauf noch zurückkommen.

Besonderes Interesse beansprucht die genannte Reaktion für die Frage der Erkennung von Menschenblut in forensischen Fällen. Uhlenhuth², A. Wassermann und Schütze³, R. Stern⁴ sind für die Brauchbarkeit der Reaktion in dieser Beziehung eingetreten: die (subkutane oder intraperitoneale) Behandlung von Tieren (Kaninchen) mit menschlichem Blut oder menschlichem Serum verleiht dem Blutserum der Tiere die Eigentümlichkeit, mit dünnen Lösungen menschlichen Blutes (mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellt) oder menschlichen Serums Niederschläge zu geben. Die letzteren entstehen auch in Lösungen von Blut, welches bereits eine gewisse Zeit angetrocknet war. Nicht nur Eiweisslösungen, welche unmittelbar aus menschlichem Blute hergestellt sind bzw. aus demselben stammen, geben die Reaktion, sondern, wie Stern⁵ sowie Mertens⁶ zeigten, z. B. auch menschlicher Eiweissurin u. s. w. Die Reaktion ergab sich den genannten Forschern im Allgemeinen als spezifische; d. h. die charakteristischen Ausfällungen durch das in der oben genannten Weise erhaltene Blutserum traten nur in Lösungen von menschlichem Eiweiss ein, nicht in solchen von Eiweiss unserer Haustiere; Wassermann und Schütze sowie Stern wiesen aber darauf hin, dass auch in von Affen stammenden Blut- bzw. Eiweisslösungen Niederschläge erhalten werden. Auch hier kommen also die oben erwähnten verwandtschaftlichen Beziehungen wieder zum Ausdruck.

Über die bei der Verwendung der Methode zu forensischen Zwecken zu beobachtenden Vorsichtsmassregeln sei auf die Arbeiten von Uhlenhuth⁷ sowie von Graham-Smith und Sanger⁸ verwiesen. Die

¹ Myers. Centr. f. Bakt. I. Bd. 28. 1900. p. 237.

² Uhlenhuth. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 82.

³ A. Wassermann und Schütze. Berl. klin. Wochenschr. 1901. p. 187.

⁴ R. Stern. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 135.

⁵ R. Stern. l. c.

⁶ Mertens. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 161.

⁷ Uhlenhuth. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 499ff.; ebenda 1902. p. 659ff.

⁸ Graham-Smith and Sanger. Journ. of. hyg. vol. 3. 1903. p. 258ff.

Ausübung des Verfahrens erfordert jedenfalls einen erfahrenen Specialsachverständigen.

Was die bereits mehrfach gestreifte Frage der Specificität der Reaktion angeht, so vertritt Nuttall¹ nach seinen ausgedehnten, sich über alle Wirbeltierklassen erstreckenden Studien den Standpunkt, dass — wie auch aus den bereits citierten Beobachtungen hervorgeht — von einer absoluten Specificität jedenfalls keine Rede sein kann, und dass ganz im Allgemeinen die fällende Wirkung eines durch Vorbehandlung mit dem Eiweiss einer bestimmten Tierart gewonnenen Serums sich auch auf die Eiweisskörper verwandter² Tierspecies und im Übrigen auf um so mehr Blut- bzw. Eiweissorten erstreckt, je hochwertiger das Serum ist.

Die genannten Verhältnisse — je näher die Verwandtschaft der zur Vorbehandlung benutzten und der präcipitierten Eiweissart, desto intensiver ceteris paribus die Reaktion — machen es wünschenswert, die Intensität der Reaktion im Einzelfalle quantitativ bestimmen zu können. Es sei in dieser Beziehung auf die Arbeiten von Nuttall³ (volumetrische Bestimmung des Präcipitats, welches unter bestimmten Verdünnungs- und Mischungsverhältnissen von Blut und Serum erhalten wird), von Strube⁴ sowie Frhr. v. Dungern⁵ (Methoden der Wertigkeitsbestimmung des präcipitierenden Serums), von Wassermann und Schütze⁶ (Schaffung des Begriffs „Präcipitierungseinheit“) verwiesen.

Die in den spezifischen Seren wirksamen Körper (Eiweisspräcipitine, Eiweisskoaguline) scheinen gegen äussere Beeinflussungen (einstündige Erhitzung auf 60° C., Zusatz von 0,5 % Karbolsäure⁷) ziemlich resistent zu sein.

Die in Rede stehende Eiweissdifferenzierungsmethode ist von einer Reihe von Autoren, zuerst (1901) von Jess⁸, auch zur Identifizierung von bestimmten Fleischsorten empfohlen worden. Das Fleisch

¹ G. H. F. Nuttall, Blood immunity and blood relationship. Cambridge. 1904. p. 409. — Vergl. auch die Besprechung Nuttallscher Arbeiten in Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 32. 1902. p. 211.

² Vergl. z. B. Uhlenhuth. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 260, 500; Nuttall and Dinkelspiel. Journ. of hyg. vol. 1. 1901. p. 382 ff.

³ Nuttall. Brit. med. Journ. 5. Apr. 1902; „Blood immunity etc.“ Cambridge. 1904. p. 315 ff.

⁴ Strube. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 426.

⁵ Frhr. v. Dungern. Festschr. f. Rob. Koch. Jena. 1903. p. 3.

⁶ Wassermann und Schütze. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 192 ff.

⁷ Vergl. Uhlenhuth. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 261.

⁸ Jess. Vergl. Autorreferat. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. p. 884.

(welches nicht gekocht sein darf) wird zerkleinert und mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung extrahiert; die entstandene Eiweisslösung wird mit entsprechendem spezifischen Antiserum versetzt. Handelt es sich z. B. um die Frage, ob das untersuchte Fleischstückchen als Pferdefleisch anzusprechen sei, so wird ein Serum verwendet, welches durch Behandlung von Tieren (Kaninchen) mit Pferdeblutserum gewonnen wurde. Wegen der Technik sei im Übrigen auf Uhlenhuth¹ sowie Nötel² verwiesen.

Auch zur Erkennung von Knochen bezüglich ihrer Herstammung ist die genannte Methode verwandt worden (Beumer³, Schütze⁴).

Über die Brauchbarkeit der biologischen Eiweissdifferenzierungsmethode zur Unterscheidung pflanzlicher Eiweissstoffe von einander gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander.⁵

Dass die Eiweisspräcipitine aus dem Blute der spezifisch vorbehandelten Mutter auf den Fötus überzugehen vermögen, wurde von Mertens⁶ festgestellt.

In den vorstehenden Seiten (p. 337—386) haben wir auseinander-gesetzt, wie der tierische Organismus sich gegen eine ganze Reihe von ihm fremden Dingen, die in ihn eingeführt werden, in der Weise verhält, dass er Gegenkörper erzeugt; die Einführung der Schädlichkeit wird mit Bildung eines ihr entgegen wirkenden Stoffes beantwortet. Bereits nach Bekanntwerden der ersten Tatsachen, die die Antitoxinforschung zu Tage förderte (vergl. oben p. 338 ff.), hat die allgemeine Meinung (Behring, Roux, Ehrlich) bezüglich der Herkunft der Antikörper (im Speziellen zunächst der Antitoxine) den Standpunkt eingenommen, dass sie als Produkte des tierischen Körpers anzusehen seien, welche auf den durch das eingeführte Gift ausgeübten Reiz hin entstehen. Zwischen der Quantität des dem Körper einverleibten Giftes und der des producierten Antitoxins besteht, wie nachgewiesen wurde, keine Proportionalität. Bei Anwendung kleiner, vielfach wiederholter Giftdosen bekommt man stärker wirksames Serum als bei Einführung von nur wenigen, grossen Dosen. Roux⁷, welcher

¹ Uhlenhuth. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 780 ff.

² Nötel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 377 ff.

³ Beumer. Zeitschr. f. Medicinalbeamte. 1902. p. 830.

⁴ A. Schütze. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 62 ff.

⁵ Vergl. z. B. Kowarski. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 442; Bertarelli. Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1903. p. 8 ff.; Cao. Ann. d'ig. sper. vol. 14. 1904. p. 83 ff.

⁶ Mertens. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 162.

⁷ Roux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 724.

diese Tatsache feststellte, kam zu der Ansicht, dass das Toxin wie ein Excitans auf die Körperzellen einwirkt, welche das Antitoxin secernieren. In gleichsinniger Weise fand Knorr¹, dass die antitoxinbildenden Organe durch allmähliche Gewöhnung leistungsfähiger werden.

Über das Wesen der Bildung der Antikörper ist dann (1897) durch Paul Ehrlich² eine ausserordentlich geistreiche Theorie aufgestellt worden. Dieselbe bezog sich zunächst wesentlich auf die Antitoxine im engeren Sinne (cf. oben p. 338); sie ist dann in der Folge von Ehrlich auf die Bildung der übrigen mannichfachen Gruppen von Antikörpern und auf Grund der wachsenden Kenntnis der bezüglichen Tatsachen auch auf die Konstitution und das unter den verschiedensten Verhältnissen zu beobachtende Verhalten der Antikörper ausgedehnt worden. Die Ehrlichsche Theorie darf heute als diejenige gelten, die wie keine andere im Stande ist, die komplizierten Verhältnisse, welche uns bei dem Studium des Gebietes der Immunität entgegentreten, dem Verständnis nahe zu bringen.

Zum eingehenderen Studium der Ehrlichschen Theorie sei auf die bezügliche Originalliteratur³ verwiesen. In Folgendem soll nur das Wichtigste mitgeteilt werden.

Ehrlich, welcher annimmt, dass jedes funktionierende Protoplasma aus einem Kern, dem „Leistungskern“, und demselben angefügten Seitenketten („Receptoren“⁴) von verschiedener Funktion besteht, erklärt sich die Erscheinungen bei der Vergiftung mit bestimmten Giften, z. B. Tetanusgift, so, dass mit Hülfe einer spezifisch funktionierenden derartigen Seitenkette das Gift an die Zelle sozusagen fest verankert wird. Ist diese Bindung, mit der die physiologische Ausschaltung der Seitenkette einhergeht, eine dauernde, so wird dieser Defekt durch Neubildung von Seitenketten ersetzt werden. Erneute

¹ Knorr. Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 324.

² Ehrlich. Klinisches Jahrbuch. Bd. 6. 1897. Sep.-Abdr. p. 15, 16.

³ Vor Allem empfiehlt sich zum Studium die Darstellung von Ehrlich: „Die Schutzstoffe des Blutes“ (Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 50—52, p. 865 ff.), ferner die Abhandlung Ehrlichs „Über den Receptorenapparat der roten Blutkörperchen“ (Nothnagel, Spec. Path. u. Ther. Bd. 8. Wien. 1901, abgedruckt in Ehrlich, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin. 1904. p. 555 ff.). In dem letztgenannten Sammelwerk findet man unter zahlreichen Arbeiten, die in den letzten Jahren aus dem Ehrlichschen Institute erschienen, auch sechs zum Studium sehr zu empfehlende Abhandlungen von Ehrlich und Morgenroth über Hämolyse abgedruckt, welche ursprünglich in der Berl. klin. Wochenschr. (1899. No. 1 und 22; 1900. No. 21 und 31; 1901. No. 10 und 21—22) veröffentlicht wurden.

⁴ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 21.

Zufuhr von Gift bedingt dann in entsprechender Weise weitere Neubildung von Seitenketten. Geschieht dies im Sinne einer Überkompensation, so werden mehr Seitenketten gebildet, als die Zelle festzuhalten vermag, und der Überschuss wird an das Blut abgegeben werden. „Es stellen nach dieser Auffassung die Antikörper die übermässig erzeugten und daher abgestossenen Seitenketten des Zellprotoplasma dar“ (Seitenkettentheorie).

Es sei an dieser Stelle gleich bemerkt, dass im Gegensatz zu Behring, Roux und Ehrlich Buchner die Antitoxine nicht für Produkte der Reaktion des tierischen Organismus ansieht, sondern für¹ Bakterienprodukte, für Bestandteile des spezifischen Bakterienplasma: sie sind nach ihm wahrscheinlich² „modifizierte, umgewandelte, entgiftete Produkte der spezifischen Bakterienzelle“ und sind „als im Körper modifizierte und seinem Chemismus angepasste Bakterienzellsubstanz zu betrachten“; die Blutserumtherapie ist nach Buchner³ nur „eine besondere Modifikation der bisherigen Immunisierungsmethoden“. In demselben Sinne betrachtet er⁴ auch die auf Einführung fremder Erythrocyten und sonstiger Zellarten etc. entstehenden Antikörper als spezifische Bestandteile der eingeführten fremden Dinge, die im Organismus entsprechend umgewandelt sind. Dieser Ansicht gegenüber macht Ehrlich⁵ darauf aufmerksam, dass, wie bereits oben (p. 386) gesagt, die Quantität des produzierten Antikörpers zu derjenigen des eingeführten Giftes in keinem bestimmten Verhältnis steht, dass z. B., wie Salomonsen und Madsen zeigten, der Antitoxingehalt des Blutes eines aktiv immunisierten (vgl. p. 364) Tieres durch Behandlung des Tieres mit sekretionssteigernden Körpern, z. B. Pilokarpin, gesteigert werden kann, u. s. w. — Buchner⁶ und ebenso auch Gruber⁷ wenden sich gegen die Seitenkettentheorie namentlich auch aus dem Grunde, weil es ihnen unmöglich erscheint, dass für jeden der zahllosen Antikörper, die durch Immunisierungsbehandlung zu erzeugen sind, präformierte Seitenketten im Organismus vorhanden sind. Auch Bordet⁸ kann sich nicht zu der Ehrlichschen Theorie be-

¹ Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 24, 25.

² Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1894. p. 470, 471.

³ Buchner. Berl. klin. Wochenschr. 1894. p. 75.

⁴ Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 283.

⁵ Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 866.

⁶ Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 283.

⁷ Gruber. Ebenda. 1901. p. 1884.

⁸ Bordet. Vortrag auf dem Internat. Congr. f. Hyg. u. Demogr. Brüssel. Sept. 1903. Sep.-Abdr. p. 13ff.

kennen; er spricht sich aber dahin aus, dass man vorläufig nichts Besseres habe, was man an ihre Stelle setzen kann.

Nach der Ehrlichschen Seitenkettentheorie ist der Receptorenapparat (s. oben p. 387) des Protoplasmamoleküls als ein ausserordentlich komplizierter anzunehmen. Nicht jedes Toxin braucht bei jeder Tierspecies passende, d. h. „toxophile“ Receptoren vorzufinden; die Empfänglichkeit des Tierkörpers für das Gift aber ist an die Existenz solcher passenden Receptoren gebunden. Da die Theorie nun für die Möglichkeit der Antikörperbildung solche passenden Receptoren voraussetzt, so lässt sich nach der Theorie allerdings die Tatsache schwer verstehen, dass, wie wir oben (p. 352) gesehen haben, Antitoxinbildung auch bei nahezu immunen Tieren beobachtet werden kann.

Nach der Ehrlichschen Anschauung sind die Receptoren des Zellprotoplasma, ebenso wie die Moleküle der in Frage kommenden Gifte etc., mit Vorrichtungen der chemischen Verankerung passender Stoffe (mit „haptophoren Gruppen“) ausgestattet. Eine derartige Bindung, z. B. zwischen Zellreceptor und Giftmolekül, tritt aber, wie schon gesagt, nur dann ein, wenn ihre haptophoren Gruppen auf einander passen, auf einander eingestellt, einander chemisch verwandt sind. Ehrlich vergleicht die Vorgänge bei der Immunisierung mit denjenigen bei der Ernährung, bei welcher auch fortdauernd fremdes Material (Nährstoffe) in den Verband des Protoplasma eintritt und nach der Anschauung Ehrlichs Receptoren in das Blut abgestossen werden. Gemäss dieser Anschauung hat man ein ausserordentlich mannichfaltiges Receptorenmaterial im Blute kreisend anzunehmen. Ehrlich¹ bezeichnet diese abgestossenen Seitenketten zusammenfassend als „Haptine“. Die Haptine oder abgestossenen Receptoren besitzen ihre haptophoren Gruppen, d. h. die Fähigkeit der chemischen Bindung passender Stoffe in derselben Weise wie vor ihrer Abstossung von dem Protoplasmamolekül. Die bei immunisierten Tieren als Antitoxine im Blute kreisenden abgestossenen Receptoren z. B. verdanken das Vermögen, den tierischen Organismus vor der schädlichen Einwirkung eingedrungenen entsprechenden Toxins zu schützen, ihrer Fähigkeit der chemischen Bindung dieses Toxins. Die Schädigung der Zelle durch das Gift einerseits, der durch das Antitoxin bewirkte Schutz andererseits beruhen auf einem und demselben chemischen Vorgang: in dem ersten Falle wird das Gift durch den Receptor der

¹ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. p. 683; Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 914.

Zelle fixiert, in dem zweiten durch den abgestossenen, im Blute kreisenden Receptor.

Den komplizierten, in fortwährendem Wechsel begriffenen Haptinapparat sieht Ehrlich als in engsten Beziehungen zu dem Zustande der natürlichen Immunität stehend an. Dass im Blute normaler Tiere vielfach baktericide, hämolytische etc. Stoffe angetroffen werden, haben wir bereits oben gesehen (vergl. p. 330 ff., p. 334).

Die Bezeichnung „Receptor“ haben wir vorstehend zunächst für die mit haptophoren Gruppen versehenen Seitenketten des Zellprotoplasma des tierischen Organismus gebraucht; weiterhin aber fasst Ehrlich unter diesem Begriffe ganz im Allgemeinen Seitenketten des Protoplasma (also z. B. auch von Bakterienzellen) zusammen, die mit haptophoren, d. h. der chemischen Bindung fähigen Einrichtungen ausgestattet sind. Ehrlich¹ unterscheidet Rezeptoren erster, zweiter und dritter Ordnung je nach ihrer Konstitution.

Die Rezeptoren erster Ordnung sind mit einer haptophoren Gruppe ausgestattet. Sie nehmen mit Hilfe derselben verhältnismässig einfache Substanzen (z. B. Toxine) auf, verarbeiten sie nicht weiter. Die im Blut des diphtherieimmunisierten Individuums kreisenden Antitoxinmoleküle sind Rezeptoren erster Ordnung. Die Rezeptoren zweiter Ordnung besitzen neben der haptophoren Gruppe noch eine Gruppe von bestimmter funktioneller Bedeutung. Es gehören hierher die Agglutinine und Präcipitine (Koaguline), welche neben der haptophoren eine Koagulation bedingende Gruppe besitzen, ferner z. B. die Toxine (Diphtherietoxin etc.), welche neben der haptophoren über eine „toxophore“² Gruppe verfügen.³

¹ Ehrlich. Gesammelte Arbeiten etc. Berlin. 1904. p. 558.

² Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 599.

³ Anders verhalten sich nach den Untersuchungen von S. Flexner und Noguchi (The Univ. of Penna. med. bull. Febr. 1902) Schlangengifte, von deren hämolytischer Fähigkeit wir oben (p. 342) bereits sprachen. Nach den Feststellungen der genannten Autoren ist das hämolytische Princip der Schlangengifte nach dem „Amboceptoren“-Typus, d. h. nach dem Typus der Rezeptoren dritter Ordnung gebaut; sie vermögen nur unter Zutritt eines „Komplements“ zu wirken (vgl. oben im Text p. 391). Das neurotoxische Princip in den Schlangengiften ist von dem hämolytischen verschieden. Kyes (Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 38 und 39), welcher die Ermittlungen von Flexner und Noguchi bestätigte, fand weiter, dass das Lecithin dem hämolytischen Amboceptor des Schlangengiftes gegenüber die Rolle eines Komplements zu übernehmen vermag: die Verbindung Cobragiftamboceptor + Lecithin (= „Lecithid“ des Cobragiftes) wirkt hämolytisch. Auch mit dem Skorpiongift erhielt Kyes (Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 956 ff.) ein hämolytisch wirkendes Lecithid.

Die Receptoren dritter Ordnung endlich besitzen zwei haptophore Gruppen, deren eine die Verankerung der Nährstoffe, ferner gewisser in den Organismus eingedrungener Schädlichkeiten (z. B. Receptoren von Bakterienzellen, von fremden Blutkörperchen) besorgt, während die andere gewisse im Blute vorhandene fermentähnlich wirkende Stoffe an sich reisst („Komplemente“,¹ identisch mit den oben p. 331 ff. betrachteten sog. Alexinen). Zu den Receptoren dritter Ordnung gehören die durch Immunisierung des Organismus entstandenen, im Blute kreisenden specifischen Bakteriolyse und Hämolyse (cf. oben p. 368 ff. bzw. 377 ff.). Ehrlich nennt solche ins Blut abgestossenen Receptoren dritter Ordnung wegen ihrer beiden haptophoren Gruppen „Amboceptoren“. Die specifischen Bakteriolyse und ebenso die Hämolyse wirken nach Ehrlichs Anschauung in der Weise, dass sich die eine haptophore Gruppe des Amboceptors mit dem Receptor der Bakterien- bzw. Blutzelle verkettet, während seine andere haptophore Gruppe das Komplement an sich reisst, dessen Fermentwirkung die specifische Schädigung der Bakterien- bzw. Blutzelle bewirkt. Diese theoretische Vorstellung von der Wirksamkeit der Bakteriolyse und Hämolyse unter Beteiligung zweier verschiedener Substanzen, des Amboceptors und des Komplements, entspricht der oben (p. 370, 378) mitgetheilten Tatsache, dass specifische bakteriolytische sowohl wie hämolytische Sera durch Erhitzung auf etwa 55° C. ihre specifischen, die entsprechenden Zellarten schädigenden Eigenschaften verlieren („inaktiviert“ werden), durch Zusatz frischen normalen Serums aber dieselben wieder erhalten („reaktiviert“ werden). Bei der genannten Erhitzung bleibt der das specifische, durch die Immunisierung entstandene Element repräsentierende Amboceptor (auch als „Zwischenkörper“ oder einfach als „Immunkörper“ bezeichnet) unverändert erhalten, während das zum Zustandekommen der Schädigung der Bakterien- bzw. Blutzelle ausserdem noch notwendige Komplement dieser Erhitzung nicht Stand hält, zerstört wird: Der Immunkörper ist „thermostabil“, das Komplement „thermolabil“. Die Reaktivierung des erhitzten Immunserums durch Zufügung frischen normalen Serums erklärt sich daraus, dass das letztere dem Immunkörper wieder neues Komplement zuführt.

Die oben (p. 356) genannte Bildung von Toxoid aus dem Toxin,

¹ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 22. — Die Komplemente sieht Ehrlich (Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 914) als „einfache, den Zwecken des inneren Stoffwechsels dienende Zellsekrete“ an.

² Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1901. p. 602.

wie sie z. B. in Diphtheriegiftlösungen auftritt, sieht Ehrlich als in der Weise zustandekommend an, dass in dem Toxinmolekül die toxophore Gruppe (p. 390) zerstört wird, während die haptophore erhalten bleibt. Diese Anschauung ist nach den obigen Auseinandersetzungen ohne weiteres geeignet, die Tatsache verständlich zu machen, dass die Toxoide zwar keine Giftwirkung entfalten, aber die Produktion von Antitoxin noch zu veranlassen vermögen, wie sie ja auch (vergl. p. 356) fertiges Antitoxin binden.

Was die Bildung der Antikörper im Allgemeinen angeht, so setzt sie natürlich eine gewisse Leistungsfähigkeit der Zelle voraus. Bei dem Eintritt schwerer Schädigung der Zelle, wie es z. B. bei Mäusen und Meerschweinchen der Fall ist, die mit unverändertem Tetanusgift behandelt werden, lässt sich nur sehr schwer Antitoxinbildung zu Wege bringen, während dies in solchem Falle mit Hilfe von Toxoiden (s. vorher) leicht gelingt.¹ Im Übrigen ist die Produktion der Antikörper abhängig von den Verhältnissen des Stoffwechsels.²

Wie oben entwickelt, wird nach der Ehrlich'schen Theorie die Bildung der Antikörper stets dadurch eingeleitet, dass die in den Körper eingedrungenen fremden Dinge (Toxine, Bakterien, Blutkörperchen etc.) mit Hilfe ihrer haptophoren Gruppen die auf sie passenden Zellreceptoren des Organismus belegen. Die genannten haptophoren Gruppen gehören nun ihrerseits wieder zu Receptoren der Bakterien, Blutkörperchen etc., und man kann sich die Vorstellung machen, dass z. B. in einer älteren Bakterienkultur freie, von den Bakterienzellen entfernte Receptoren vorhanden sein können, und dass ebenso z. B. der Harn des Individuums freie Receptoren der Blutkörperchen des letzteren enthalten kann. Nach der Theorie müssen diese „freien Receptoren“ ebenso die Fähigkeit besitzen, Antikörperbildung zu veranlassen wie die ursprüngliche Zellsubstanz selbst; und so macht die Ehrlich'sche Theorie die oben (p. 379 bzw. 380) genannten Tatsachen verständlich, dass nach Harn- oder Milchinjektion im Tierkörper spezifische Hämolytine auftreten können, und dass nach Milchinjektion das Blutserum auch spermotoxische Eigenschaften annehmen kann; die Theorie lässt es so z. B. auch verstehen, dass es M. Neisser und Shiga³ gelang, durch zellfreies Filtrat älterer Typhuskultur, welches dem Tier-

¹ Vergl. Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1901. p. 570.

² Vergl. P. Th. Müller. Arch. f. Hyg. Bd. 51. 1904. p. 365 ff.; Friedberger. Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 242 ff.

³ M. Neisser und Shiga. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 61 ff.

körper eingebracht wurde, dem Blutserum agglutinierende und bakteri-eide Eigenschaften gegenüber dem Typhusbacillus zu verleihen.

Für den oben (p. 391) genannten Immunkörper oder Zwischenkörper sind noch eine Reihe weiterer Bezeichnungen vorgeschlagen:¹ Kopula (P. Th. Müller²), Desmon (London³), Philocytase (Metschnikoff). In den beiden ersten Namen kommt die Eigenschaft des Immunkörpers zum Ausdruck, die zu beeinflussende Zelle (Bakterium, Blutkörperchen) an das schädigend wirkende Komplement zu binden; in der Bezeichnung Philocytase ist zum Ausdruck gebracht, dass der Immunkörper mit der „Cytase“ (wörtlich übersetzt: auf Zellen wirksames Ferment) eine Verbindung eingeht; mit dem Wort Cytase bezeichnen die französischen Autoren das Ehrlichsche Komplement, das Buchnersche Alexin.

Wesentlich abweichend von der Ehrlichschen Anschauung über die Wirkung der spezifischen Bakteriolyse und Hämolyse ist diejenige von Bordet. Der Autor nimmt in dem spezifischen Immuns-erum eine „substance sensibilisatrice“⁴ an, welche etwa dem Ehrlichschen Immunkörper entspricht, aber nicht wie in der Ehrlichschen Theorie als Zwischenkörper, als Amboceptor wirkt, sondern als eine Art Beize, welche die Bakterienzelle bzw. das Blutkörperchen quasi imprägniert und dadurch aufnahme- oder angriffs-fähig für das Alexin macht. Für die substance sensibilisatrice wird von den französischen Autoren auch der Ausdruck „fixateur“ ge-braucht.

Haben wir oben (p. 391) gesagt, dass das Komplement im Gegen-satz zum Immunkörper wenig wärmeresistent, also thermolabil sei, so müssen wir dem hinzufügen, dass dies allerdings gewöhnlich sich so verhält, dass man aber auch wärmebeständigere Komplemente⁵ aufgefunden hat, die neben weniger widerstandsfähigen in einem und demselben Serum vorkommen können. Die Komplemente müssen übrigens, wie aus den obigen Auseinandersetzungen hervorgeht, der Ehrlichschen Theorie gemäss als Rezeptoren zweiter Ordnung auf-gefasst werden: ausgestattet mit einer haptophoren und einer ferment-ähnlich wirkenden Gruppe. Ehrlich ist nun der Ansicht, dass diese

¹ Vergl. Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1901. p. 602.

² P. Th. Müller. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 175.

³ London. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 151.

⁴ J. Bordet. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 282; 1901. p. 306.

⁵ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 22. Siehe auch O. Bail. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 347.

letztere, die „zymotoxische“¹ Gruppe bei der Erhitzung des komplementhaltigen Serums auf 60° C. zerstört wird, die haptophore Gruppe aber hierbei erhalten bleibt. Es tritt so in Analogie zu der Toxoidbildung (p. 392) eine „Komplementoid“bildung² ein. Dass die haptophore Gruppe wirklich erhalten bleibt, schliesst Ehrlich aus der Tatsache, dass es durch Behandlung von Tieren mit erhitztem, d. h. der charakteristischen Komplementwirkung beraubten, Blutserum noch gelingt, „Antikomplemente“ (d. h. die charakteristische Komplementwirkung, z. B. die reaktivierende [p. 391] Fähigkeit frischen Blutserums, paralyisierende Stoffe) zu erzeugen³; diese Erzeugung gelingt übrigens selbstverständlich auch mit frischem Serum.⁴

Über das Verhalten von Amboceptor (Immunkörper) und Komplement zu einander haben Ehrlich und Morgenroth bei ihren oben (p. 387) citierten Studien über Hämolytine Aufschlüsse erhalten. Sie fanden Folgendes⁵: Setzt man einem frisch hergestellten hämolytischen Immunserum, in welchem nach der Theorie Amboceptor und Komplement vorhanden sind, Erythrocyten von der Art, auf welche das Serum eingestellt ist, zu, so wird durch dieselben in der Kälte (0 bis + 3° C.) nur der Amboceptor fixiert, nicht das Komplement (die Blutkörperchen werden nicht gelöst), während bei höheren Temperaturen auch das Komplement (in der oben p. 391 geschilderten Weise durch Vermittelung des Amboceptors) an die Blutkörperchen gebunden wird (und Lösung der letzteren eintritt). Durch die genannte Behandlung in der Kälte ist ein Verfahren gegeben, ein Immunserum von dem Immunkörper zu befreien, ohne das Komplement anzutasten, bzw. ein Verfahren, den Amboceptor von dem Komplement zu trennen („Kältetrennungsmethode“); über andere Trennungsmethoden siehe Morgenroth⁶, sowie Sachs⁷.

¹ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. p. 684.

² Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1901. p. 254.

³ Ebenda.

⁴ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. p. 684.
— Von Marschall und Morgenroth (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd 31. 1902. p. 571; Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47. 1903) sind übrigens auch an normalem Blutserum Antikomplementwirkungen beobachtet worden; die bereits oben (p. 335) citierten, an normalem Serum festgestellten antihämolytischen Wirkungen (siehe auch Halban und Landsteiner. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 475) werden von den Autoren auf Antikomplementgehalt des Serums bezogen.

⁵ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1899. Nr. 1.

⁶ J. Morgenroth. Ehrlich, Gesammelte Abhandlungen etc. Berlin, 1904. p. 476 ff.

⁷ H. Sachs. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 7.

Das Komplement allein übrigens wird von den Blutkörperchen nicht aufgenommen. Ebenso geht der Immunkörper allein mit dem Komplement ohne Weiteres eine Verbindung gewöhnlich nicht ein¹; damit das Letztere geschehen kann, muss seine komplementophile Gruppe eine — wie Ehrlich sich ausdrückt — Aviditätssteigerung erfahren, und dies geschieht z. B. durch Verbindung des Immunkörpers mit der Blutzelle bezw., wenn ein bakteriolytischer Immunkörper vorliegt, mit dem Bakterienprotoplasma.²

Wir sagten eben, dass in spezifischem hämolytischen Serum das Komplement allein von den Blutkörperchen nicht gebunden werde; ebenso verhält es sich auch mit dem Komplement, welches in spezifischem bakteriolytischen Serum vorhanden ist, der Bakterienzelle gegenüber. Andererseits wissen wir aber, dass normale Sera im frischen Zustande vermöge ihres Alexingehaltes Bakterien sowie auch rote Blutkörperchen zu lösen vermögen (vergl. oben p. 330 und 334); und wir identifizierten oben (p. 391) die Begriffe Alexin und Komplement. Durch R. Pfeiffer³ ist nun für normale Sera der Nachweis erbracht worden, dass auch hier — wie wir es heute von den spezifischen Seris wissen — nicht eine einheitliche Substanz die bakteriolytischen Wirkungen ausübt, sondern dass bei der Alexinwirkung zwei Substanzen beteiligt sind. Durch Moxter⁴ wurde dies bestätigt und durch Ehrlich und Morgenroth⁵ sowie durch P. Th. Müller⁶ auch für

¹ Ein direktes Zusammentreten des freien Immunkörpers mit dem Komplement nimmt die Ehrlichsche Theorie bei folgendem Phänomen an: Liegt ein durch Erhitzung inaktiviertes (p. 391) bakteriolytisches Immunserum vor, d. h. ein solches, welches nur den Immunkörper noch enthält, so lässt sich dieses Serum durch Zusatz von frischem normalen, d. h. komplementhaltigem Serum reaktivieren; es wird hierbei nun häufig beobachtet, dass die Mischung nur dann bakteriolytisch wirksam wird, wenn das inaktivierte Immunserum in bestimmter Menge vorhanden ist: ein Überschuss des Immunserums hebt die Wirkung auf. Die Erscheinung wird von M. Neisser und Wechsberg (Münch. med. Wochenschr. 1901. Nr. 18) durch „Komplementablenkung“ erklärt: der im Überschuss vorhandene freie Immunkörper fesselt das zu dem Zustandekommen der bakteriolytischen Wirkung notwendige Komplement und zieht es so von den (mit anderen Teilen des Immunkörpers besetzten) Bakterienzellen ab. — Vergl. über Komplementablenkung auch J. Morgenroth (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 501 ff.).

² Ehrlich. Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 509. — J. Morgenroth. Wien. klin. Wochenschr. 1903. No. 43.

³ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 205.

⁴ Moxter. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 344 ff.

⁵ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1899. No. 22. 1900. p. 682.

⁶ P. Th. Müller. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 179.

das hämolytische Vermögen normalen Serums festgestellt. Nach den letztgenannten Untersuchungen haben wir uns auch bei normalen Seris die bakteriolytischen und hämolytischen Leistungen unter Mitwirkung von (wärmebeständigen) Amboceptoren vorzustellen, welche das (thermolabile) Komplement an die Bakterien- bzw. Blutzelle binden.

Der in frischem Serum normaler Tiere vorhandene Alexin-(Komplement-)gehalt ist je nach der Tierart ein verschiedener; er zeigt auch individuelle Verschiedenheiten, ferner bei dem einzelnen Individuum zeitliche Schwankungen.¹ Ehrlich und Morgenroth² wiesen in normalem Ziegenserum, E. Neisser und Döring³ in normalem menschlichen Serum die Existenz verschiedener Komplemente neben einander nach. Über die Methoden der Trennung siehe Ehrlich und Morgenroth⁴ sowie Ehrlich und Sachs.⁵

Die Immunkörper, wie sie bei der Behandlung eines Individuums mit einer fremden Substanz entstehen, sind in ihrer Beschaffenheit im einzelnen Falle von einer ganzen Reihe von Faktoren abhängig. Zunächst von der Tierspecies, der das behandelte Individuum angehört⁶; so fanden Ehrlich und Morgenroth⁷, dass Ziegen, die mit Ochsenblut behandelt wurden, andere Immunkörper lieferten, als Kaninchen oder gar Gänse, die derselben Behandlung unterzogen wurden. Weiter sind die gebildeten Immunkörper ihrer Beschaffenheit nach abhängig von dem individuellen Zustande des behandelten Tierkörpers; so zeigten z. B. Ehrlich und Morgenroth⁸, dass verschiedene Ziegenindividuen, denen Ziegenblut injiziert wurde, bei dieser Behandlung ganz verschiedene Antikörper (in diesem Fall sog. Isolysine; cf. oben p. 379) bildeten. Ein dritter wesentlicher Faktor, welcher hier in Frage kommt, ist in dem Umstande gegeben, dass das fremde Material, welches behufs der immunisatorischen Behandlung dem Tierkörper einverleibt wird — namentlich Bakterienmaterial kommt hier in Frage —, in den verschiedenen Fällen Differenzen aufzuweisen pflegt, auch da wo wir dieselben a priori nicht erwarten sollten; so haben sich z. B. verschiedene Stämme des *Streptococcus pyogenes*, wie sie uns in der

¹ Vergl. H. Sachs. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 9.

² Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. p. 682.

³ E. Neisser und Döring. Ebenda. 1901. p. 594.

⁴ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. p. 682.

⁵ Ehrlich und Sachs. Ebenda. 1902. No. 14.

⁶ Siehe hierüber auch die Ausführungen von Hueppe. Festschr. f. Rob. Koch. Jena 1903. p. 499.

⁷ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1901. p. 600.

⁸ Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. No. 21.

Natur begegnen, in Bezug auf die Beschaffenheit der in Folge ihrer Einverleibung in den Tierkörper gebildeten Antikörper verschieden erwiesen. Dasselbe ist u. a. auch bei verschiedenen Stämmen des Schweineseuchebakteriums beobachtet. Die genannten Gesichtspunkte haben dazu Veranlassung gegeben, zur therapeutischen oder immunisatorischen Verwendung von Immunseris, deren Wirkung gegen gewisse Bakterienarten gerichtet ist, in der Praxis nicht Sera zu verwenden, die durch Behandlung einer Tierspecies mit einem Bakterienstamme erzielt sind, sondern sog. polyvalente (multipartiale) Sera.¹

Noch ein anderer Punkt kommt für die Herstellung von Immunseris, die in der Praxis der Krankheitsbekämpfung Verwendung finden sollen, in Frage. Bereits oben (p. 370) wurde erwähnt, dass der Komplementgehalt, wie ihn das frisch dem Tierkörper entnommene Serum zeigt, bei der Aufbewahrung des Serums allmählich verschwindet²: es wurde mitgeteilt, dass spezifisches bakteriolytisch wirkendes Immunserum durch längere Aufbewahrung inaktiviert wird, durch Zusatz von frischem (d. h. komplementhaltigem) Normalserum aber wieder aktiviert werden kann. In nicht ganz frischem bakteriolytischen Immunserum wird man also stets damit zu rechnen haben, dass das Komplement zu Grunde gegangen und nur der Immunkörper noch vorhanden ist. Sollen bakteriolytische Immunsera zur spezifischen Behandlung der entsprechenden bakteriellen Infektionskrankheiten oder zur Immunisierung gegen dieselben verwendet werden, so muss man es demnach so einrichten, dass der mit dem Immunserum dem Organismus einverleibte Immunkörper in demselben ein passendes Komplement findet; ohne ein solches würde er ja seine spezifischen Wirkungen, wie mehrfach auseinandergesetzt, nicht ausüben können. Nicht jedes Komplement aber vermag einen bestimmten vorliegenden Immunkörper zu aktivieren. So fand z. B. Wechsberg³, dass der durch Behandlung des Kaninchens mit dem *Vibrio Metschnikoff* erhaltene spezifische Im-

¹ Die erste Empfehlung solcher Sera geschah von Denys und van de Velde (vergl. van de Velde. Arch. de méd. exp. 1897. No. 4; ref. Hyg. Rundschau. 1897. p. 1188). Siehe auch Tavel (Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 950 ff.), A. Wassermann (Festschr. f. R. Koch. Jena 1903. p. 536), Ehrlich und Morgenroth (Berl. klin. Wochenschr. 1901. p. 601).

² Nach den Erfahrungen des Ehrlichschen Instituts (cf. Morgenroth in Ehrlich, Gesammelte Arbeiten etc. Berlin 1904. p. 466) ist eine Konservierung der Komplemente, wie überhaupt der verschiedenen Bestandteile eines Serums, für längere Zeit dadurch zu erreichen, dass man das Serum gefrieren lässt und es dann dauernd in einer gut isolierten Kältemischung (Eis und Kochsalz) aufbewahrt.

³ Wechsberg. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 190, 191.

munkörper wohl durch das Blutserum des Kaninchens, aber nicht durch das der Taube aktiviert wird. Nach den Beobachtungen von Ehrlich¹ finden die durch Immunisierung bei irgend einer Tierart erzeugten Immunkörper (Amboceptoren) fast immer in dem normalen Serum der gleichen Tierart die wirksamsten Komplemente. In zweiter Linie würden verwandte Species in Frage kommen.

Auf die allgemeine Bedeutung des Komplementgehaltes (oder, wie wir sagten, des Gehaltes an baktericiden Stoffen) des normalen Blutes für den Zustand der natürlichen Immunität haben wir oben (p. 333, 334) bereits hingewiesen. Durch schädigende Momente, welche den Körper treffen, z. B. Phosphorvergiftung (Ehrlich und Morgenroth²), längere Eiterung (Metalnikoff³) können dem Organismus die Komplemente mehr oder weniger entzogen werden.⁴

In Vorstehendem haben wir eine kurze Schilderung der wichtigsten Punkte aus der Lehre von den Antikörpern, wie sie sich im Lichte der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie darstellen, zu geben versucht. Wir müssen es uns versagen, dieses Gebiet hier weiter zu verfolgen.

Was die Frage angeht, wo die Antikörper im Organismus gebildet werden, so haben die Untersuchungen von R. Pfeiffer und Marx⁵, die von anderen Autoren⁶ bestätigt wurden, für die bakteriolytischen Antikörper als Bildungsstätte wesentlich die Milz und das Knochenmark, ferner die Lymphdrüsen ergeben. Für die Antitoxine ist der Ort der Entstehung noch nicht mit voller Sicherheit anzugeben.⁷

¹ Ehrlich. Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 515.

² Ehrlich und Morgenroth. Berl. klin. Wochenschr. 1900. p. 683.

³ Metalnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 580.

⁴ Vergl. auch Frhr. v. Dungern. Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 20.

⁵ R. Pfeiffer und Marx. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. p. 272 ff.

⁶ A. Wassermann. Deutsche med. Wochenschr. 1898. Vereinsbeil. p. 155; Deutsch. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 709; vergl. auch Ehrlich. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 890.

⁷ Vergl. R. Pfeiffer. Kongr. Brüssel. Sept. 1903. (Or-Bericht. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 35. p. 231.)

II.

Die wichtigsten pathogenen Bakterienarten im Speciellen.

1. Der Milzbrandbacillus.

Der Milzbrandbacillus (*Bacillus anthracis*, *bactérie du charbon*) wurde im Blute milzbrandkranker Tiere zuerst 1849 von Pollender¹ gesehen. Der Befund wurde dann von verschiedenen Seiten bestätigt, und namentlich war es Davaine², welcher (1863) auf Grund experimenteller Untersuchungen zu der Überzeugung gelangte, dass durch die in dem Blute milzbrandkranker Tiere vorhandenen Stäbchen die Milzbrandkrankheit erzeugt werde. Aber Robert Koch war es vorbehalten, das Letztere schlagend zu beweisen. Koch³ gelang es, die Stäbchen künstlich (namentlich auf dem Humor aqueus des frisch geschlachteten Rindes) zu züchten, ihren Entwicklungsgang in allen Einzelheiten darzulegen, nachzuweisen, dass die Stäbchen unter Umständen Dauerformen (Sporen) producieren, dass die letzteren viel resistenter sind als die Stäbchen selbst, und dass die Infektiosität milzbrandigen Materiales eine ganz verschiedene Haltbarkeit besitzt, je nachdem das Material Sporen enthält oder nur Stäbchen. So erklärte Koch die Differenzen in den Erfolgen der früheren Impfversuche, welche ein abschliessendes Urtheil über die Bedeutung der im Blute

¹ Pollender. (Caspers) Vierteljahrsschrift für gerichtliche und öffentliche Medicin. Bd. 8. 1855. p. 112. (Mikroskopische Untersuchung des Blutes von an Milzbrand gestorbenen Kühen im Herbst 1849.)

² Davaine. Recherches sur les infusoires du sang dans la maladie connue sous le nom de sang de rate (Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 57. 1863).

³ R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1876. p. 277 ff.

gefundenen Stäbchen bis dahin nicht ermöglicht hatten.¹ Als eins der Hauptergebnisse seiner Untersuchungen bezeichnete Koch² den Nachweis, „dass nur solche Substanzen Milzbrand hervorriefen, aus welchen bei den gleichzeitig angestellten Kulturversuchen sich sporenhaltige Fäden entwickelten, und umgekehrt“. Hiermit war bewiesen, dass die Übertragbarkeit des Milzbrandes an das Vorhandensein lebensfähiger Bacillenkeime geknüpft ist.

Der Milzbrandbacillus ist 1—1,5 μ breit und in seinen einzelnen Zellen etwa 1,5—2—4 μ lang. Er findet sich im Blute milzbrandiger Tiere, und zwar entweder in einzelnen Exemplaren oder in kleinen Verbänden, 2, 3, 6 bis 10 Stäbchen zu einem Faden vereinigt. Die einzelnen Stäbchen zeigen im lebenden Zustande (bei der Betrachtung im hängenden Tropfen) abgerundete Enden; siehe Taf. V, Fig. 28. Diese Erscheinungsweise kontrastiert mit dem Aussehen der Bacillen im gefärbten Präparate; hier finden sich stets scharf abgeschnittene (nicht abgerundete) Enden; siehe Taf. V, Fig. 29.³

Nicht selten sieht man in gefärbten Präparaten des Milzbrandbacillus, die mit Material hergestellt sind, welches direkt aus dem Tierkörper stammt, an den Bacillen hier und da — d. h. nicht an allen Bacillen — den Protoplasmakörper der Bakterienzelle und die Hülle deutlich von einander differenziert. Diese Beobachtung wurde zuerst von Serafini⁴ gemacht und in einer Zeichnung veranschau-

¹ Über diese Differenzen vergl. z. B. Feser, Der Milzbrand auf den oberbayerischen Alpen. München 1877. p. 103.

² R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1876. p. 292.

³ Die Endflächen können in Präparaten der letzteren Art ganz wenig konkav eingezogen erscheinen, so dass in den Fäden zwischen den zusammengestossenden Enden je zweier Stäbchen eine Trennungsstelle entsteht, die eine kleine Anschwellung in der Mitte besitzt. Diese Gliederung der Milzbrandbacillenfäden, welche sich bei anderen Bacillenarten nicht findet, kommt aber, wie gesagt, nur im gefärbten Präparat, und jedenfalls ausserordentlich selten, zum Ausdruck. Sehr deutlich zeigt sie das von R. Koch (Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. Taf. XVI, Fig. 5) 1877 veröffentlichte Photogramm, welches nach einem mit Anilinbraun gefärbten, in Glycerin eingelegten Trockenpräparate von Milzsubstanz der Milzbrandmaus aufgenommen war. Ich habe mich, wie ich bereits 1890 (1. Aufl. dieses Buches, p. 149) angab, s. Z. vergebens bemüht, ein Präparat herzustellen, welches die genannte Gestaltung der Bacillenden deutlich zeigt. Von manchen Autoren (Johns in Baumgartens Jahresber. 1891, p. 145, Anm.; Klett, Dissertation Giessen 1894 [Karlsruhe 1894] p. 33 [Arbeit aus dem Laboratorium von Lüpke]) wird das Vorkommen dieser Gestaltung überhaupt nicht anerkannt.

⁴ Serafini. Progresso medico. 1888.

licht. Oben, p. 115, wurde bereits mitgeteilt, dass in derartigen Präparaten, wenn sie mit Methylenblau gefärbt sind, die Hüllen der Milzbrandbacillen gewöhnlich hellrötlich erscheinen im Gegensatz zu dem blau gefärbten Protoplasmakörper.¹ Heim² hat darauf aufmerksam gemacht, dass in Degeneration begriffene Milzbrandbacillen diese hellrötlich gefärbte Hülle zunächst gequollen zeigen, dass dann mit weiterschreitender Degeneration die Hülle ihre scharfe Begrenzung verliert und diffus in die Umgebung übergeht.

Im Jahre 1893 hat Johnne eine besondere Art der Behandlung der Präparate angegeben, welche es gestattet, an Milzbrandbacillen, die aus dem Tierkörper stammen, unter allen Umständen die Existenz wohl ausgebildeter und scharf von dem Kern differenzierter Hüllen oder Kapseln nachzuweisen. Johnne³ ist der Meinung, dass die genannte Eigentümlichkeit des Milzbrandbacillus (die sichere Darstellbarkeit einer wohl entwickelten Kapsel) diesen Mikroorganismus ohne Weiteres von allen übrigen Bakterienarten unterscheidet, welche bei der Untersuchung von Tierleichen möglicher Weise Anlass zur Verwechselung mit dem Milzbrandbacillus geben könnten.⁴ Um die Kapseln darzustellen, verfährt man nach Johnne⁵ folgendermassen: Das wie gewöhnlich auf dem Deckglas ausgestrichene, dann getrocknete und in der Flamme fixierte Präparat wird zunächst mit einer 2proc. wässerigen Violettlösung⁶ unter ganz schwacher Erwärmung gefärbt, dann einen Moment in Wasser, dann 6—10 Sekunden in 2proc. Essigsäurewasser gespült; sodann wird das Präparat in Wasser ausgewaschen und — ein ausserordentlich wesentlicher Punkt — in Wasser eingeschlossen und so mikroskopisch angesehen (d. h. also nicht in Balsam eingeschlossen).

¹ So hergestellte Milzbrandpräparate, welche diese Differenzierung zeigten, reproducierte ich 1893 in der 3. Auflage dieses Buches (Taf. V, Phot. 25), 1895 in der 4. Auflage (Taf. V, Fig. 27), sowie 1898 in der 5. Auflage (Taf. V, Fig. 30).

² L. Heim. Arch. f. Hyg. Bd. 40. 1901.

³ Johnne. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Path. Bd. 19. 1893. p. 244 ff.; Bd. 20. 1894. p. 426 ff.

⁴ Nach Untersuchungen von Noetzel im Eberth'schen Institut (Fortschr. d. Med. 1896. p. 44) lassen sich auch bei anderweitigen Bakterienarten, welche sich im Kadaver 10—15 Stunden post mortem vorfinden, mit der Johnneschen Methode Kapseln darstellen, so dass die Bedeutung der Johnneschen Methode etwas einzuschränken wäre.

⁵ Johnne. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1894. No. 35.

⁶ Den Farbstoff löse ich in heissem Wasser, lasse dann abkühlen und filtriere.

Es muss an dieser Stelle bemerkt werden, dass das genannte Johnesche Verfahren der Behandlung der Präparate im Princip völlig dem gleicht, welches Serafini bereits 1888 in seiner oben (p. 400) citierten Arbeit angab: Serafini färbt das getrocknete und fixierte Präparat mehrere Minuten mit Anilin-Gentianaviolett (vgl. oben p. 159), bringt es für 15 bis 20 Sekunden in „90⁰“ Alkohol, wäscht es in destilliertem Wasser und beobachtet es unter Wassereinschluss. Das von Serafini in seiner Zeichnung von den gefärbten Bacillen gegebene Bild entspricht völlig demjenigen, wie es die Johneschen Photogramme¹ zeigen oder wie es das Photogramm Fig. 30, Taf. V, in diesem Buche wiedergibt. Man sieht an diesen Bildern, in wie geradezu idealer Weise die genannte Färbungsmethode die Kapseln des direkt dem Tierkörper entnommenen² Milzbrandbacillus zur Darstellung bringt. Nimmt man, nachdem man sich an einem solchen Präparate von der Existenz der schönen Kapseln überzeugt hat, das Deckglas von dem Objektträger herunter, trocknet man dann das Präparat und schliesst es in Balsam ein, so geht die ideale Erscheinungsweise der Kapseln gewöhnlich sofort verloren; man überzeugt sich auf diese Weise, dass der Umstand des Wassereinschlusses bei der genannten Behandlung der Präparate eine ausserordentlich wesentliche Rolle spielt; vielleicht ist dies überhaupt der wesentlichste Punkt des ganzen Verfahrens. Offenbar sind die Kapseln in dem einschliessenden Wasser in gequollenem Zustande vorhanden und werden dadurch deutlich, während sie bei dem Trocknen des Präparates behufs des Einschlusses in Balsam zusammenschrumpfen und somit ihre deutliche Sichtbarkeit verlieren. Nur bei Präparaten, die — nachdem sie zunächst unter Wassereinschluss beobachtet worden waren — dann (indem das Deckglas, zunächst durch eine Wasserschicht mit dem Objektträger noch verbunden, auf dem letzteren liegen blieb) dem langsamen Eintrocknen überlassen wurden, habe ich nach dem schliesslich erfolgenden Einschluss in Balsam das Weiterbestehen der deutlichen Sichtbarkeit der Kapseln festgestellt.

Oben sagten wir schon, dass die Kapseln der Milzbrandbacillen sich an solchem Material darstellen lassen, welches aus dem Tierkörper stammt. Stammt das Material dagegen aus künstlichen Kul-

¹ John e. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 19. 1893. Taf. VI.

² Auch Serafini hat übrigens bereits darauf aufmerksam gemacht, dass nur innerhalb des Organismus, nicht in künstlichen Kulturen die Kapseln des Milzbrandbacillus gebildet werden. Diese Angabe ist nach neueren Feststellungen allerdings etwas einzuschränken (vergl. weiter unten im Text).

turen, so finden sich deutlich ausgebildete Kapseln gewöhnlich nicht; sie kommen hier jedoch, wie Haase¹ feststellte, vereinzelt vor; eine Ausnahme in dieser Beziehung machen, wie weiterhin John² fand, Kulturen des Milzbrandbacillus in flüssigem Blutserum; hier findet man die Kapseln von derselben Schönheit und Regelmässigkeit wie im Tierkörper. — Übrigens finden sich die Kapseln des Milzbrandbacillus nicht nur in Trockenpräparaten; es ist mir³ gelegentlich auch an Schnittpräparaten, die mit Methylenblau gefärbt und in der gewöhnlichen Weise in Balsam eingeschlossen wurden, gelungen Kapseln zu konstatieren.

Was die Färbbarkeit des Milzbrandbacillus im Übrigen angeht, so ist zu sagen, dass er aus wässerigen Anilinfarbstofflösungen die Farbe schnell aufnimmt und sich auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt.

Der Milzbrandbacillus besitzt keine Eigenbewegung. Er wächst bei Sauerstoffanwesenheit⁴ auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden, bei Brüttemperatur besser als bei Zimmertemperatur. Unter 15° C. findet kein Wachstum statt. Zwischen 15 und 18° C. ist es sehr kümmerlich. Die obere Grenze ist etwa 45° C. Die Gelatine wird mässig schnell verflüssigt. Der Impfstich der Gelatinestichkultur zeigt häufig, aber nicht stets, feine fadenförmige Ausläufer (Taf. VII, Fig. 38); auf der Gelatineplatte zeigt die Kolonie häufig einen zierlich gelockten Rand. Taf. VI, Fig. 33, zeigt eine solche Kolonie bei schwacher (43facher) Vergrösserung. Die Lockenbildung ist, wenn man sie beobachtet, für den Milzbrandbacillus charakteristisch insofern, als sie bei keiner anderen pathogenen Bakterienart beobachtet wird. Häufig aber erscheinen die Kolonien auf der Gelatineplatte ohne diesen gelockten Rand; sie bilden dann mehr oder weniger kugelförmige Knäuel, an deren Rändern man bei schwacher Vergrösserung aber stets ein fädiges Gefüge konstatieren kann. Die Kolonie auf der Platte zeigt auch nicht selten fädige Ausläufer, welche in die Umgebung hineinwachsen, also ähnliche

¹ Haase. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 20. 1894. p. 429.

² John. Ebenda. Bd. 21. 1894. p. 142.

³ C. Günther. 3. Auflage dieses Buches. 1893. p. 196.

⁴ Gegenteiligen Angaben gegenüber darf als sicher festgestellt gelten, dass der Milzbrandbacillus zu seinem Wachstum und namentlich auch zu seiner Sporenbildung durchaus freien Sauerstoff braucht. Vergl. Jacobitz. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 232 ff.; Slupski (Arbeit aus dem R. Pfeifferschen Institut) ebenda p. 396 ff.; A. Gärtner. Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 665.

Bildungen, wie wir sie bei der Stiehkultur sahen. Solche Kolonien mit Ausläufern zeigt die auf Taf. VI, Fig. 34, bei 40 facher Vergrößerung dargestellte Platte, welche übrigens nicht durch Verteilung von Milzbrandmaterial in der flüssig gemachten Gelatine, sondern durch oberflächliches Aufstreichen des Materials mit der Spitze des Platindrahtes auf die erstarrte sterile Gelatine (cf. p. 244) erhalten wurde. Fig. 35 zeigt ein Klatschpräparat von dieser Platte bei 1000 facher Vergrößerung. Die zierlichen fädigen Windungen der Figur 34 lösen sich hier in die deutlich gegliederten Bacillenfäden auf.

Auf Kartoffeln bildet der Bacillus einen weissen, trockenen Belag. Auf der Agaroberfläche wächst er in Gestalt eines grauen, mattglänzenden Überzuges. In Bouillon bildet der Milzbrandbacillus flockige Zusammenhäufungen von fädigem Gefüge, welche am Boden des Kulturgefässes liegen, während die darüber befindliche Kulturflüssigkeit klar durchsichtig und vollkommen frei von Bacillen bleibt.

Überall auf den künstlichen Nährböden wächst der Milzbrandbacillus zu langen Fäden aus, die viele Hunderte und vielleicht Tausende von Gliedern enthalten können.

Ist der Nährboden in gewisser Beziehung erschöpft, so tritt in den Fäden Sporenbildung (cf. oben p. 19) ein; und zwar bildet sich in der Mitte jedes einzelnen Bacillus eine Spore. Die Sporenbildung ist aber noch an zwei weitere Bedingungen geknüpft: Erstens muss (wie überhaupt für die Lebensäusserungen des Milzbrandbacillus; cf. oben p. 403, Anm. 4) freier Sauerstoff vorhanden sein, und zweitens muss eine bestimmte Temperatur (zwischen 18 und etwa 40° C.) herrschen. (Sind bei der Erschöpfung des Nährbodens die genannten übrigen Bedingungen für die Sporenbildung nicht vorhanden, so kommt es zum Absterben der Bacillen; es bilden sich dann, wie früher [p. 18] dargelegt, Involutionsformen [siehe Fig. 37 auf Taf. VII].) Am schnellsten geht nach meinen Erfahrungen die Sporenbildung bei einer Temperatur von etwa 28° C. vor sich. Bei dieser Temperatur beobachtet man häufig bereits 24 Stunden¹ nach Anstellung der Kultur schön und regelmässig in den Fäden entwickelte Sporen (siehe Taf. VII, Fig. 39: Hängender Bouillontropfen mit lebenden sporenhaltigen Milzbrandfäden). Bei 37° C. tritt die Sporenbildung nicht mit solcher

¹ Lässt man die Sporenbildung im hängenden Bouillontropfen vor sich gehen, so erfolgt sie, wie ich finde, im Allgemeinen in einem kleineren Tropfen regelmässiger und besser als in einem grösseren. Der Grund hierfür ist ohne Zweifel der, dass in dem ersteren Falle eine verhältnismässig grössere Menge freien Sauerstoffs der Kultur zur Verfügung steht.

Präcision und Regelmässigkeit ein. Baumgarten¹ sowie Kitt² geben 30° als das Temperaturoptimum für die Sporenbildung an. Nach den genannten Autoren kommt bei Temperaturen unter 18° bzw. 16° und über 34° C. nur ausnahmsweise Sporenbildung zu Stande. Nach Buchner³ tritt die Sporenbildung in den Milzbrandfäden viel schneller ein, wenn man das Bakterienmaterial in destilliertes Wasser, als wenn man es in den Nährboden einsät. (Über die Gründe dieser Erscheinung vergl. oben p. 19.) Auf Taf. VII, Fig. 40, findet sich ein mit Fuchsin gefärbtes Trockenpräparat von sporenhaltigen Milzbrandfäden resp. von bereits isolierten (freien) Sporen; die Sporen erscheinen auf dem Bilde hell, d. h. sie hatten in dem Präparate den Farbstoff nicht angenommen (vergl. hierzu oben p. 126).

Die Milzbrandspore besteht nach Kochs⁴ Ansicht „aus einem stark lichtbrechenden Tröpfchen, vielleicht einem Öl, welches von einer dünnen Protoplasmaschicht eingehüllt ist. Letztere ist die eigentliche entwicklungsfähige Zellsubstanz, während ersteres vielleicht einen bei der Keimung zu verbrauchenden Reservestoff bildet“.

Sind die Sporen fertig gebildet, so zerfällt, wie wir oben (p. 20) dargelegt haben, der Bacillenfaden; es geschieht dies im Verlaufe einiger Wochen; die Sporen werden aus dem Verbande ausgelöst, liegen dann frei da und verändern sich nun nicht mehr, bis sie wieder auf einen passenden Nährboden gelangen. Hier keimen sie, bei Brüttemperatur schon innerhalb weniger Stunden, wieder zu Bacillen in der Weise aus, dass die länglich rund gestaltete Spore sich in der Richtung ihres grössten Durchmessers verlängert, dabei an Glanz abnimmt und schliesslich den sich durch Zweiteilung weiter vermehrenden Bacillus repräsentiert. Die Auskeimung der Milzbrandsporen erfolgt — ebenso wie die Vegetation und wie die Sporenbildung des Milzbrandbacillus (cf. oben p. 403 und 404) — nur bei Anwesenheit von freiem Sauerstoff. Allerdings ermöglichen, wie Gruber⁵ ermittelt hat, bereits die geringsten Spuren von freiem Sauerstoff die Auskeimung.⁶

¹ Baumgarten, Lehrbuch d. pathol. Mykologie. 1890. p. 431.

² Kitt, Bakterienkunde u. pathol. Mikroskopie f. Tierärzte etc. 4. Aufl. Wien. 1903. p. 272.

³ H. Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 8. 1890. p. 3.

⁴ R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1876. p. 259.

⁵ Gruber. Österr. Sanitätswesen. 1896. No. 7—8.

⁶ Gruber (l. c.) benutzte die Eigenschaft der Milzbrandsporen, unter absolutem Abschluss des freien Sauerstoffs nicht auszukeimen, dazu, die Milzbrandkeime aus infektionsverdächtigem Material (Ross- und Rinderhaaren, Borsten etc.) rein zu gewinnen. In solchem Material finden sich nämlich häufig

Die Resistenz der Milzbrandsporen gegen äussere Einwirkungen ist, wie wir bereits oben (p. 40, 50) erwähnten, nach den Ermittlungen von E. v. Esmarch nicht immer die gleiche. Es gibt Milzbrandsporen, die durch 5proc. Karbolsäurewasser bereits in 2 Tagen, durch strömenden Dampf von 100° C. in 3 Minuten abgetötet werden, während es andere gibt, die die Einwirkung derselben Flüssigkeit länger als 40 Tage, des strömenden Dampfes länger als 12 Minuten ertragen. Das Material hat je nach seiner Provenienz eine verschiedene Resistenz. Die Gründe dafür sind noch unbekannt. P. F. Frankland¹ hat die wichtige Entdeckung gemacht, dass bei 18 — 20° C. gebildete Milzbrandsporen viel widerstandsfähiger (zunächst gegen den schädigenden Einfluss des Lichtes [cf. oben p. 71]) sind als bei 35 — 38° C. gebildete. Im Übrigen sind, wie Geppert² nachgewiesen hat (cf. oben p. 38), die einzelnen Milzbrandsporenindividuen, welche sich in einer und derselben Kultur befinden, überhaupt von ungleicher Resistenz gegen äussere Beeinflussungen. B. Krönig und Paul³ führten den Nachweis, dass die Resistenz von Milzbrandsporen, welche man irgendwo angetrocknet hat, nach dem Antrocknen nicht unverändert bleibt; es folgt zunächst eine schnelle Zunahme, später eine allmähliche Abnahme (cf. oben p. 68). Die Milzbrandsporen halten sich, im trockenen Zustande aufbewahrt, viele Jahre lang lebensfähig; v. Székely⁴ fand in Kulturröhrchen, die $18\frac{1}{2}$ Jahre vorher beimpft waren, die Sporen des Milzbrandes lebend und (für weisse Mäuse) virulent vor.

Die Milzbrandbacillen als solche — sicher sporenfreies Milzbrandmaterial trifft man im Blute soeben an Milzbrand verstorbenen Tiere an — sind gegen alle möglichen äusseren Beeinflussungen, spe-

Sporen des (anaëroben) Bacillus des malignen Ödems (cf. unten Kapitel 3), welche bei den behufs des Milzbrandnachweises anzustellenden Tierversuchen gefährliche Konkurrenten der Milzbrandsporen darstellen. Gruber brachte nun das zu untersuchende Material auf einen passenden Nährboden unter Sauerstoffabschluss, liess die Sporen des Bacillus des malignen Ödems dort auskeimen und erhitze die Kultur dann auf 70° C. Hierdurch wurden die entstandenen Keimlinge abgetötet; die (nicht ausgekeimten) Milzbrandsporen wurden durch die Erhitzung natürlich nicht angegriffen und liessen sich dann durch den Tierversuch leicht nachweisen. — Bezüglich der Methoden des Nachweises des Milzbranderregeres siehe auch p. 408.

¹ P. F. Frankland. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 110.

² Geppert. Berl. klin. Wochenschr. 1889. No. 36. p. 791; ebenda 1890. No. 12. p. 274.

³ B. Krönig und Paul. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 6.

⁴ v. Székely. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 363.

ciell auch gegen Austrocknen sehr wenig widerstandsfähig (vergl. oben p. 49); in dünnen Schichten angetrocknetes derartiges Material verliert in 12—30 Stunden seine Lebensfähigkeit. Trocknet man frisches Milzbrandblut hingegen in dickerer Schicht an, so können die Bacillen, wie Momont¹ feststellte, bis gegen 2 Monate lang entwicklungsfähig bleiben.

Chamberland und Roux² fanden 1883, dass Milzbrandbacillen die Fähigkeit verlieren können, Sporen zu bilden („asporogener Milzbrand“), ohne dass dabei die Virulenz geschädigt zu werden braucht. Solcher asporogener Milzbrand wurde erhalten durch Kultivierung von Milzbrandbacillen in Nährbouillon mit einem Zusatz von 1_{2000} bis 1_{5000} Kaliumbichromat. K. B. Lehmann³ fand später, dass Milzbrandkulturen, die in langer Reihe von Gelatine zu Gelatine weiter gezüchtet waren, asporogen geworden waren. Behring⁴ hat dann nachgewiesen, dass die genannte Erscheinung als Ausdruck einer gewissen Degeneration anzusehen ist, die (wie bereits Chamberland und Roux fanden) durch gewisse für die Bacillen nicht zweckmässige Zusätze zu den Nährböden künstlich veranlasst werden kann. Eine bestimmte Methode, asporogenen Milzbrand zu erhalten (Kultur in Bouillon mit bestimmtem, geringem Phenolzusatz) hat weiterhin Roux⁵ angegeben. Surmont und Arnould⁶ haben gefunden, dass sich manche Milzbrandrassen leichter, andere schwerer asporogen machen lassen.

Die Virulenz der Milzbrandkulturen lässt sich auf verschiedene Art und Weise abschwächen, wie wir oben (p. 323 ff.) bereits ausführlich erörtert haben. Der in seiner Virulenz abgeschwächte Milzbrand wächst, wenn er das Versuchstier noch zu töten vermag, in den Organen häufig zu langen, schleifenartig verschlungenen Fäden aus. Eine Illustration hierzu gibt Fig. 36 auf Taf. VI; das Präparat ist aus der Milz einer Maus hergestellt, welche mit Milzbrandbacillen infiziert worden war, die längere Zeit im Laboratorium auf künstlichem Nährboden weiter gezüchtet worden waren.

Der Milzbrandbacillus ist ein fakultativer Parasit. Ohne Zweifel findet er draussen in der Natur an geeigneten feuchten Stellen

¹ L. Momont. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. p. 23.

² Chamberland et Roux. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 96. 1883. p. 1090.

³ K. B. Lehmann. Münch. med. Wochenschr. 1887. No. 26.

⁴ Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 172.

⁵ Roux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890. No. 1. p. 25 ff.

⁶ Surmont et Arnould. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 832.

sein Fortkommen und kommt dort auch zur Sporenbildung, um dann gelegentlich mit dem Futter in den Organismus der Weidetiere, speciell den Darm derselben, eingeführt zu werden und dann die Erkrankung an Milzbrand zu veranlassen.

In Haaren und Borsten, wie sie aus dem Auslande z. B. zur Pinselfabrikation eingeführt werden, ferner in Tierhäuten resp. im Staub, welcher aus solchem Material stammt, hat man den Milzbrand-erreger gelegentlich nachweisen können. Der Nachweis kann mittels der künstlichen Kultur sowie mittels des Tierversuchs geschehen. In einer Reihe von Fällen der Praxis haben die angestellten Tierimpfungen versagt, während die künstliche Kultur ein positives Resultat ergab.¹ Über den Modus des Nachweises vergl. auch oben p. 405. Anm. 6.

Diatroptoff² wies den Milzbrandkeim in dem Schlamm vom Grunde eines Brunnens nach, dessen Wasser im Verdacht stand, eine Milzbrandepizootie bei Hammeln hervorgerufen zu haben.³ Ebenso fand Galtier⁴ den Milzbrandbacillus im Schlamm eines als Infektionsquelle verdächtigen Baches, welcher Abwässer einer Gerberei aufnahm.⁵

Die Weidetiere (Schafe, Rinder, Pferde) werden fast stets vom Darme aus inficiert.⁶ Der Milzbrand tritt hier zunächst als Darmmilzbrand auf. Koch⁷ führte den Nachweis, dass verfütterte Milzbrandsporen im Magen von Hammeln nicht zu Grunde gehen, sondern im Darme auswachsen, durch die unverletzte Schleimhaut des Darmtrakts in die Gewebe eindringen und auf diese Weise eine schnell tödliche Infektion herbeizuführen vermögen. C. O. Jen-

¹ Vergl. z. B. L. Heim. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 18. 1901. p. 138; C. Fraenkel. Hyg. Rundschau. 1901. p. 633; Bongert. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1903. p. 197.

² Diatroptoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 286.

³ Der Brunnen stand an einer Stelle, wo einige Monate vorher Milzbrandfälle vorgekommen waren.

⁴ Galtier. Ref. Baumgartens Jahresber. 1892. p. 128.

⁵ Wie in vielen ähnlichen beobachteten Fällen waren als Quelle des Milzbrandinfektionsstoffes hier ausländische Tierhäute anzusehen, die in der Gerberei verarbeitet wurden.

⁶ Vergl. Koch, Gaffky und Loeffler (Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 169): Der natürliche Milzbrand entsteht durch Infektion vom Darm aus durch kleine mit dem Futter aufgenommene Sporenmengen. Je grösser die Dosis der aufgenommenen Sporen ist, desto sicherer ist die Wirkung.

⁷ Koch, Gaffky und Loeffler. l. c. p. 168.

sen¹ hat über eine Milzbrandenzootie unter den Raubtieren des zoologischen Gartens in Kopenhagen berichtet, die 1892 auftrat und durch Fütterung mit milzbrandigem Pferdefleisch entstand. Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen sind vom Darme aus sehr schwer zu infizieren. Nach Behring² gehen ganz junge (bis 8 Tage alte) Meerschweinchen, denen virulente, sporenfreie Milzbrandbacillen mit der Milch eingegeben werden, an Milzbrand zu Grunde. — Die Infektion kann übrigens auf vielen anderen Wegen erfolgen; besonders durch subkutane Impfung kann der Infektionsstoff leicht übertragen werden. Ausserordentlich empfänglich für subkutane Infektion sind Mäuse, ferner Meerschweinchen und Kaninchen.³ — Nach rein kutaner Impfung sah Simoncini⁴ Meerschweinchen und Kaninchen stets zu Grunde gehen, wenn die Anzahl der in die Haut eingeriebenen Bacillen nicht allzu gering war.⁵ — Bringt man Kaninchen Milzbrandbacillen rein intravenös bei, d. h. unter sorgfältigster Vermeidung des Hineingelagens von Infektionsmaterial in das Gewebe, so erkrankten die Tiere, wie Noetzel⁶ angibt, nicht an Milzbrand; dasselbe beobachtet man, wenn den Tieren das Material rein intraperitoneal einverleibt wird. Auch van Leent⁷ fand, dass Meerschweinchen, denen unter den genannten Kautelen⁸ Milzbrandbacillen intraperitoneal eingebracht werden, gewöhnlich nicht an Milzbrand zu Grunde gehen; die Bacillen werden in kurzer Zeit (innerhalb 1 Stunde) in der Bauchhöhle des Tieres abgetötet. — Durch Inhalation von Sporen lassen sich Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen sehr leicht infizieren (Buchner⁹). Bei der Infektion durch Inhalation kommt zunächst Lungenmilzbrand zu Stande.

Als primärer Lungenmilzbrand ist auch die sogenannte „Haderkrankheit“ (Krankheit der Wollsortierer, maladie des trieurs de laine, woolsorters disease) des Menschen aufzufassen, welche bei Lumpen-

¹ C. O. Jensen. Dänische Mitt. — ref. Hyg. Rundschau 1895. p. 200.

² v. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 692.

³ Nach Melnikow-Raswedenkow (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 297) sind alte Kaninchen widerstandsfähiger gegen Milzbrand als junge.

⁴ Simoncini. Ann. d'ig. sper. 1903. p. 174.

⁵ Der Autor befreite (ebenda p. 170), um jede Verletzung zu vermeiden, die Haut der Tiere von den Haaren mit gekrümmter Schere, nicht mit dem Rasiermesser (cf. oben p. 310, Anm. 4).

⁶ W. Noetzel. Arch. f. klin. Chir. Bd. 60. 1899. p. 25 ff.

⁷ van Leent. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 737 ff.

⁸ Über die Versuchstechnik haben die vorgenannten beiden Autoren ausführliche Angaben gemacht.

⁹ Buchner. Arch. f. Hyg. Bd. 8. 1888.

sortierern auftritt und der Einatmung von Milzbrandsporen, die den Lumpen anhafteten, ihre Entstehung verdankt.¹ Übrigens kommen die meisten Milzbrandfälle beim Menschen durch Infektion von kleinen Hautwunden zu Stande (*Pustula maligna*). Die Milzbrandnatur der *Pustula maligna* des Menschen erkannten (auf Grund des mikroskopischen Nachweises der „bactéridies“ und auf Grund gelungener Übertragungen auf Meerschweinchen) zuerst Davaine und Raimbert.² Bei zweckmässiger Behandlung, und öfters auch ohne jede Behandlung³, bleibt der Milzbrand beim Menschen lokal resp. geht nicht über die Lymphdrüsen hinaus.⁴ Auch Fälle von Darmmilzbrand sind beim Menschen bekannt geworden.

Wo die Infektionspforte aber auch liegen mag, der Milzbrand bietet, wenn er sich verallgemeinert und zum Tode führt, stets das Bild einer typischen Septicaemie (cf. p. 317) dar; d. h. die Bacillen finden sich nach dem Tode nur in den Blutgefässen. Das Photogramm Fig. 32 auf Taf. VI zeigt einen Schnitt durch die Lunge der an Milzbrand gestorbenen Maus bei mittlerer (150facher) Vergrösserung. Man sieht hier deutlich die Lagerung der Bacillen in den Blutgefässen; der auf der linken Seite des Bildes liegende durchschnittenen Bronchialast enthält keine Bacillen. Die grossen Gefässe enthalten nach Koch beim Meerschweinchen viel, beim Kaninchen weniger, bei der Maus sehr wenig Bacillen. Bei der Maus ist die Milz ausserordentlich bacillenreich (siehe die Figuren 28 — 31, Taf. V und VI).

¹ Eine ausführliche Literaturzusammenstellung über den Lungenmilzbrand des Menschen siehe bei Schottmüller (Mitt. a. d. Hamburgischen Staatskrankenanstalten. Bd. 1. Heft 3. 1897. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. p. 292). Bei dem Lungenmilzbrand des Menschen kann man (vergl. Schottmüller. Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 1232) gelegentlich Milzbrandbacillen mikroskopisch im Sputum feststellen und Milzbrandkolonien aus Kulturausstrichen des Sputums gewinnen, wodurch natürlich dann die Diagnose entschieden ist; ausserdem ist es in Fällen, in denen der Verdacht auf innere Milzbranderkrankung vorliegt, stets geboten, das Venenblut bakteriologisch zu untersuchen (cf. oben p. 303); hierdurch lässt sich ebenfalls die Diagnose häufig ohne Weiteres entscheiden.

² Davaine et Raimbert. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 59. 1864. p. 429.

³ Vergl. auch Kurt Müller. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 537.

⁴ Wie Lexer (Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 64) mitteilt, wurden 14 Fälle von äusserem Milzbrand, die während 11 Jahren auf der v. Bergmannschen Klinik in Berlin in Behandlung kamen, sämtlich unter Schienenverband mit Salbe geheilt mit Ausnahme eines Falles, der an Pneumokokkenpneumonie starb.

Die Milzbrandbacillen finden sich bei den Versuchstieren gewöhnlich nicht sofort nach der Infektion innerhalb des Blutkreislaufs, sondern sie sind hier erst in einem späteren Stadium des Krankheitsverlaufes anzutreffen: R. Koch¹ konstatierte, dass bei der Maus die Milz erst 14 Stunden nach der Impfung des Tieres Bacillen enthält. G. Frank und Lubarsch² fanden bei Meerschweinchen, die mit einer Milzbrandsorte geimpft wurden, welche die Tiere spätestens nach 34 Stunden tötete, nie vor der 17. Stunde Bacillen im Blute; nach der 22. Stunde wurden die Bacillen nie im Blute vermisst (Untersuchung mit Hülfe der Kultur). Wenn die Art und Weise der Impfung des Tieres es aber mit sich bringt, dass die Bacillen gleich a priori direkt in den Blutkreislauf hinein gelangen können, so können sie sich selbstverständlich frühzeitig in den Organen finden. So fanden z. B. Schimmelbusch und Ricker³ bei Mäusen, die auf dem Rücken oder am Schwanz in frische Wunden hinein mit Milzbrandbacillen geimpft wurden, schon $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Infektion die Milzbrandkeime (durch Kultur nachgewiesen) in Lunge, Leber, Milz und Nieren.

Niemals werden in der unverletzten Milzbrandleiche sporenhaltige Milzbrandbacillen gefunden. So lange nämlich das Tier lebt, ist die zur Einleitung der Sporenbildung notwendige Erschöpfung des Nährbodens nicht eingetreten; ist das Tier gestorben, so fehlt der zur Sporenbildung notwendige Sauerstoff.

Nach dem Tode des Tieres degeneriert der Milzbrandbacillus, namentlich bei höherer Aussentemperatur, in der Leiche sehr schnell, sodass häufig bereits 24 Stunden post mortem weder mikroskopisch noch durch Kultur der Nachweis mehr gelingt. — Das Schwein⁴,

¹ R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1876. p. 300.

² G. Frank und Lubarsch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1891. p. 270.

³ Schimmelbusch und Ricker. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 575.

⁴ Nach Crookshank (cf. Centr. f. Bakt. Bd. 8. 1890. p. 407) können Schweine an Milzbrand erkranken. — Tschernogóroff (Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 714) gibt an, dass durch subkutane Impfung Schweine leicht zu infizieren sind, durch Verfütterung des Infektionsmaterials jedoch nicht. — v. Rátz (Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 307) konstatierte Milzbrandfälle bei Schweinen. Am auffälligsten war bei den erkrankten Tieren Anschwellung und Steifheit des Halses. In den Halslymphdrüsen fanden sich zahlreiche, in der Milz nur sehr spärliche Bacillen. Die Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Schweinerassen ist nach dem Autor eine verschiedene; während die amerikanischen und englischen Rassen leichter erkranken, ist die ungarische Rasse resistenter.

der Hund¹, die meisten Vögel² verhalten sich immun gegen Milzbrand. Über Milzbrand bei Raubtieren siehe oben p. 409, sowie Lange.³ Die Ratte⁴ zeigt sich meist immun. (Durch Behring⁵ ist diese Widerstandsfähigkeit der Ratte mit der stark

¹ Nach Sanfelice (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1902. p. 64) sind die meisten Hunde allerdings empfänglich für die subkutane Infektion mit virulenten Milzbrandkulturen.

² Canalis und Morpurgo (Fortschr. d. Med. 1890. No. 18) machten Tauben durch Hungern milzbrandempfindlich. — Junge Tauben sind sehr viel empfänglicher für Milzbrand als ältere Tiere (cf. Czaplewski. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 379ff.). — Laitinen (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34. 1900. p. 214ff. [Arbeit aus dem C. Fraenkelschen Institut]) vermochte bei Tauben und ebenso bei Hühnern durch Alkoholdarreichung die Milzbrandempfindlichkeit zu steigern. Ähnliche Resultate hatte bei Tauben auch Goldberg Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 735).

³ Lange. Hyg. Rundschau. 1901. p. 529ff.

⁴ Weisse Ratten erliegen nach Metschnikoff (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890. No. 4) wiederholter Milzbrandimpfung stets. — Nach G. Frank (Centr. f. Bakt. Bd. 8. 1890. No. 10) sind weisse Ratten dadurch stets sicher tödlich mit Milzbrand zu infizieren, dass man ihnen einen Seidenfaden mit angetrockneten Milzbrandsporen (cf. oben p. 50) in die Bauchhöhle bringt. — Nach Behring und Nissen (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 418) sind besonders jüngere weisse Ratten empfänglich für Milzbrand. Verschiedene Rattensorten verhalten sich verschieden. Ceteris paribus wirkt am sichersten stets die Verimpfung von Blut oder Organstückchen, weniger sicher die Verimpfung frischer Agarkultur, noch weniger sicher die Verimpfung von Seidenfäden mit angetrockneten Sporen. — Charrin und Roger (Soc. de biol. Paris. 19 janv. 1890) machten weisse Ratten durch Ermüdung (Gehen in der Treitmühle) milzbrandempfindlich. — Sawtschenko (Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 530) infizierte auch graue Ratten tödlich mit Milzbrandsporen. Zunächst gelang es nämlich, eine junge, erschöpfte Ratte mit hochvirulentem Milzbrandblut vom Meerschweinchen tödlich zu infizieren. Von der toten Ratte entnommenes Material erwies sich für eine zweite Ratte bei subkutaner Verimpfung tödlich. Die Virulenz für Ratten konnte dann durch mehrfach erneute Passage durch den Rattenkörper hindurch gesteigert werden. — Klein und Coxwell (Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 464) wollen weissen Ratten (und Fröschen) die natürliche Widerstandsfähigkeit gegen Milzbrand genommen haben durch wenige Minuten dauernde Narkotisierung mit einer Mischung gleicher Teile Chloroform und Äther. „Alle so narkotisierten und während der Narkose geimpften Frösche und Ratten gingen an typischem Milzbrand ein.“ — Nach Hankin (Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 722) sind wilde, braune, ausgewachsene Ratten bei Fleischfütterung ziemlich resistent gegen Milzbrand; mit Brot gefüttert bekommen die Tiere Milzbrandempfindlichkeit. — Am resistentesten ist nach Kurt Müller (Der Milzbrand der Ratten. Fortschr. d. Med. 1893. No. 6 und 8—15) die schwarze Rasse (l. c. p. 439). Kurt Müller (l. c. p. 527) machte die Ratten durch subkutane Zuführung von Fleischextraktlösungen resistenter.

⁵ Behring. Centr. f. klin. Med. 1888. No. 38.

alkalischen Reaktion des Blutes resp. Blutserums dieser Tierspecies in Beziehung gebracht worden; cf. oben p. 336.) Der Frosch ist unter gewöhnlichen Umständen immun gegen den Milzbrand; bringt man den Frosch aber, nachdem man Milzbrandsporen in seinen Lymphsack eingebracht hat, in den Brutschrank, so geht er an Milzbrand zu Grunde. Nach Petruschky¹ ist hierzu eine Aussentemperatur von 31—35° C. notwendig. Innerhalb des Körpers von Milzbrandfröschen findet man die Milzbrandbacillen vielfach zu langen schleifenförmigen Gebilden (cf. oben p. 407) ausgewachsen.² Nach den Untersuchungen von Catterina³ sind auch Tritonen (Wassermolche) milzbrandempfindlich; M. Martin⁴ stellte dasselbe für Eidechsen fest. Lode⁵ findet, dass auch die Weinbergschnecke (*Helix pomatia*) an Milzbrand zu Grunde geht, wenn man die in die Leibeshöhle geimpften Tiere bei 32° C. hält.

Dass zwischen dem Zustande der natürlichen Empfänglichkeit bzw. Immunität der verschiedenen Tierspecies gegen Milzbrand und der baktericiden Fähigkeit des extravaskulären Blutserums der Tiere gegen den Milzbrandbacillus keine regelmässigen Beziehungen bestehen, ist an einer Reihe von Beispielen bereits oben (p. 336, 337) dargestellt worden.

Mit den Pasteurschen, durch Kultivierung von virulenten Milzbrandbacillen bei Temperaturen zwischen 42 und 43° C. hergestellten Vaccins (cf. p. 325) lassen sich Tiere, speciell Schafe und Rinder, gegen Impfmilzbrand immunisieren; gegen den natürlichen Infektionsmodus (primärer Darmmilzbrand; cf. oben p. 408) ist die Pasteursche Schutzimpfung nicht mit Sicherheit zu verwenden, wie durch Koch⁶ nachgewiesen worden ist. (Die Tiere, speciell Hammel, können aber durch die Pasteursche Schutzimpfung gelegentlich gegen die natürliche Infektion immun werden.)

Was die künstliche Immunisierung unserer Versuchstiere im Laboratorium angeht, so haben wir nach Melnikow-Raswedenkow⁷ zur Immunisierung von Kaninchen keine sichere Methode; nach

¹ Petruschky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 79.

² Siehe Petruschky. l. c. Taf. I, Photogramm Fig. 1.

³ Catterina. 1897. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. p. 558.

⁴ M. Martin. Diss. Heidelberg. 1904. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 36. p. 128.

⁵ A. Lode. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1902. p. 72.

⁶ R. Koch, Gaffky und Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 172.

⁷ Melnikow-Raswedenkow. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 297.

Sobernheim¹ dagegen gelingt die „aktive“ (cf. oben p. 364) Immunisierung der Kaninchen. Mäuse haben sich bis jetzt nicht immunisieren lassen.² Über gelungene Immunisierung von Meerschweinchen (durch vorsichtige, mehrmonatliche Behandlung mit abgeschwächtem Infektionsstoff) hat de Nittis³ berichtet.

Was die immunisierenden Eigenschaften des Blutserums von Tieren, die gegen Milzbrand immunisiert wurden, sowie die Blutserumtherapie des Milzbrandes angeht, so vergl. bezüglich der hierher gehörigen Ermittlungen von Selavo, Marchoux, Sobernheim, Sanfelice, Bail, Mendez die Ausführungen oben p. 343 und 347.

Durch Sobernheim⁴ ist, namentlich für Rinder und Schafe, ein „kombiniertes“ Immunisierungsverfahren (d. h. Vereinigung „aktiver“ und „passiver“ Schutzimpfung [s. oben p. 364, 365]) empfohlen und im Grossen bereits erprobt worden. (Die genannte „kombinierte“ Methode [Simultanmethode] wurde zuerst von Kolle und Turner⁵ bei Rinderpest angewendet.)

Ein weiteres Princip der aktiven Immunisierung gegen Milzbrand ist kürzlich von Bail⁶ angegeben und bei Kaninchen und Schafen mit Erfolg ausgeführt worden: Der Autor verwendet die — von lebenden Bakterien befreite — Ödemflüssigkeit milzbrandiger Tiere als Impfstoff.

Über die Verwendung bezw. den Wert der Agglutinationsreaktion bei dem Milzbrande zu diagnostischen Zwecken gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander.

Von einer Reihe von Autoren sind Bacillen in der Natur gefunden worden, die nach ihren morphologischen und Kultureigenschaften als „milzbrandähnliche“ Bacillen bezeichnet werden können. Sie haben sich fast durchgehend als nicht pathogen erwiesen. Eine Zusammenstellung der Literatur hat Baumann⁷ gegeben.

¹ Sobernheim. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 333.

² Vergl. hierzu auch: Koch, Gaffky und Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 153.

³ de Nittis. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 770.

⁴ Sobernheim. In Kolle und Wassermann, Handbuch etc. Bd. 4. 1904. p. 816.

⁵ Kolle und Turner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. p. 310.

⁶ Bail. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 37. 1904. p. 270 ff.

⁷ E. Baumann. Hyg. Rundschau. 1905. p. 11 ff.

2. Der Tetanusbacillus.

Dass der Wundstarrkrampf eine von einem Individuum auf das andere übertragbare Infektionskrankheit ist, wurde zuerst von Carle und Rattone¹ 1884 festgestellt. In demselben Jahre fand dann Nicolaier² in Göttingen eine Gartenerde, welche, subkutan auf Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen übertragen, die Erkrankung und den Tod der Tiere an Tetanus veranlasste. Die Krankheit liess sich, durch Übertragung des Wundleiters, von Tier zu Tier weiter fortpflanzen. In der Umgebung der Infektionsstelle fand sich, und zwar stets in Gesellschaft anderer Mikroorganismen, ein langer, dünner, borstenförmiger Bacillus mit einer endständigen Spore (Köpfchenspore). Diesen Bacillus reinzuzüchten gelang nicht. Dann fand J. Rosenbach³ 1886 in einem Falle von Frostgangrän beim Menschen, der sich mit Tetanus komplizierte, die Nicolaierschen Stäbchen wieder, konstatierte auch die Infektiosität des diese Stäbchen enthaltenden Materiales für Versuchstiere. Eine Reinzüchtung gelang aber auch Rosenbach nicht. Sie gelang auch vielen anderen Untersuchern nicht, die im Übrigen den charakteristischen Bacillenbefund in ihren Fällen meist bestätigen konnten.

Erst Kitasato⁴ ist es (1889) gelungen, die Stäbchen mit den Köpfchensporen, welche übrigens als exquisit anaërobe Organismen auch vorher schon erkannt waren, reinzuzüchten, und zwar auf folgende Weise: Auf schräg erstarrtem Blutserum oder Agar wurde Tetanuseiter ausgebreitet; die Gläschen wurden bei 36—38° C. gehalten. Nach 48 Stunden fanden sich ausser anderen Bakterien auch borstenförmige, sporentragende Bacillen reichlich. Jetzt kam die Kultur auf $\frac{3}{4}$ bis 1 Stunde in das auf 80° C. erhitzte Wasserbad, wobei die vegetativen Formen zerstört werden mussten. Nun wurde Nährgelatine mit einer Öse der Kultur gemischt und in Schälchen ausgegossen, in welche Wasserstoff geleitet wurde (cf. oben p. 249). Diese Schälchen wurden bei 18—20° C. gehalten. Nach einer Woche fing hier die Bildung isolierter Kolonien an, welche selbstverständlich Reinkulturen darstellten; durch deren subkutane Einbringung bei Versuchstieren konnte jedesmal Tetanus erzeugt werden.

¹ Carle e Rattone. Giornale della R. accad. di med. di Torino. 1884.

² Nicolaier. Deutsche med. Wochenschr. 1884. No. 52.

³ J. Rosenbach. Langenb. Arch. Bd. 34. 1886.

⁴ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 225 ff.

Später gelang es Kitt¹, aus Tetanuseiter auch ohne Zuhülfenahme der Erhitzungsprocedur sichere Reinkulturen des Tetanusbacillus zu gewinnen. Das Ausgangsmaterial, welches nicht zu sehr durch fremde Spaltpilze verunreinigt sein darf (in dem Falle von Kitt handelte es sich um Tetanuseiter vom Pferde), wurde mit sterilem Wasser stark verdünnt, und die Flüssigkeit dann in oberflächlichen Impfstichen (cf. p. 244) auf Pferde- oder Schafblutserum aufgeimpft. Die Kulturen wurden in einer Atmosphäre gehalten, die nach der Buchnerschen Methode (p. 247) sauerstofffrei gemacht wurde. (Kitasato² hat es übrigens Kitt gegenüber bestritten, dass die Reinzüchtung des Tetanusbacillus ohne die Erhitzungsprocedur möglich ist. Nach Kitasato gelingt es nur durch die Erhitzung zuverlässig, die begleitenden fakultativen Anaëroben wegzuschaffen.)

Es möge hier bemerkt werden, dass es vielen Untersuchern bei Befolgung der Kitasatoschen Vorschrift nicht gelungen ist, aus tetanusbacillenhaltigem Material Reinkulturen des Tetanusbacillus darzustellen. Wie Sormani³ und später auch Nicolaier⁴ betont haben, kann die Erhitzungsprocedur Kitasatos selbstverständlich nur dann zum Ziele führen, wenn zufällig neben den Tetanussporen nicht noch andere widerstandsfähige Sporen in dem zu erhitzenden Materiale vorhanden sind. Nicolaier glückte die Reinkultivierung, indem er die zunächst erhaltenen unreinen Kulturen 3¹/₂ Minute lang im strömenden Wasserdampf von 100° C. erhitzte und dann davon Platten anlegte. (Auch hier wurde das Gelingen der Reinkultur nur dem zufälligen Umstande verdankt, dass andere resistente Sporen in dem zu erhitzenden Materiale fehlten.)

Der Tetanusbacillus resp. seine Dauerform findet sich in grosser Verbreitung in unserer Umgebung. In Erde, Staub, Kehricht sind Tetanuskeime anzutreffen. (Nach Le Dantec⁵ stellen sich die Eingeborenen der Neuen Hebriden tetanuserzeugende Giftpfeile dadurch her, dass sie die [knöchernen] Pfeilspitzen [unter Zuhülfenahme eines vegetabilischen Klebemittels] mit Sumpfschlamm überziehen.) Auch in Tierexkrementen, namentlich in Exkrementen von Pflanzenfressern (Pferd, Rind etc.)⁶ hat man den Tetanusbacillus öfters nachgewiesen.

¹ Kitt. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 301 und 306.

² Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891. p. 305.

³ Sormani. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1890. Bd. 5. Abt. 15. p. 153.

⁴ Nicolaier. Virch. Arch. Bd. 128. 1892.

⁵ Le Dantec. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890. p. 716 ff.

⁶ Vergl. Sanchez Toledo und Veillon. Semaine méd. 1890. No. 45. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 9. p. 18.

(Sormani¹ ist lebhaft für die „fäkale Theorie des Tetanus“ eingetreten. Nach dem Autor stammen die virulenten Tetanuserreger stets aus dem Darm von Tieren resp. aus Fäces; und zur Virulenterhaltung des Tetanusbacillus ist öftere Passage durch den Darm notwendig.)

Eine Reihe von tödlichen Erkrankungen an Tetanus beim Menschen sind nach subkutanen Gelatineinjektionen beobachtet worden, die man zu therapeutischen Zwecken (als hämostatisches Mittel) ausgeführt hatte.² Untersuchungen, die von Levy und Bruns³ u. A. angestellt wurden, haben dann ergeben, dass die käufliche Gelatine sehr häufig Tetanuskeime enthält.

Der Tetanusbacillus ist etwas kleiner und dünner als der Bacillus des malignen Ödems (p. 429), er liegt oft einzeln; in den Kulturen zeigt er sich oft zu langen Fäden ausgewachsen. Er hat eine deutliche, aber wenig lebhafte Eigenbewegung.⁴ Der Bacillus ist obligat anaërob.

Er wächst, wenn man seine anaëroben Eigenschaften berücksichtigt (p. 247 ff.), auf den gebräuchlichen Nährböden, bei Brüttemperatur besser als bei Zimmertemperatur; unter 14° C. findet kein Wachstum statt. In (Traubenzucker-)Gelatine und -Agar (cf. oben p. 253) zeigt die Kultur feine strahlige Ausläufer (federartiges, distelartiges Aus-

¹ Sormani. Verhandl. d. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1890. Bd. 5. Abt. 15. p. 152.

² Die Literatur über Gelatine als Haemostaticum findet man bei Zibell (Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1643 ff.).

³ Levy und Bruns. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 130. Die genannten Autoren verwandten folgende Methode des Nachweises der Tetanuskeime: Die zu untersuchende Gelatine wurde in Nährbouillon gelöst, die Lösung dann 8—10 Tage im Brütschrank bei 37° C. gehalten. Darauf wurde die Flüssigkeit durch ein keimdichtes Filter (vergl. oben p. 256) filtriert, und das Filtrat schliesslich durch den Tierversuch auf etwaigen Gehalt an Tetanusgift geprüft. — Das genannte Verfahren des Nachweises schliesst sich an die von Sanfelice (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 360) angegebene Methode des Nachweises von Tetanuskeimen in Erdproben an. Es kommt hier die Eigenschaft der Tetanusbacillensporen in Frage, in Symbiose mit anderen, und zwar aëroben Bakterien auszukeimen (vergl. oben p. 253); durch die sich entwickelnde Kultur wird dann das spezifische Gift gebildet. — Vergl. auch Racine und Bruns (Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 783).

⁴ Schwarz (Lo Sperimentale 1891. No. 18. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 12. p. 391) wies die Existenz eines endständigen Geisselfadens an den Stäbchen nach. Nach de Grandi (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 104) zeigen junge Tetanuskulturen nur Bacillen mit zahlreichen, seiteaständigen Geisseln.

sehen). Über das Wachstum in der Agarstichkultur siehe auch oben p. 254. Die Gelatine wird langsam verflüssigt.¹ Auf Blutserum² wächst der Tetanusbacillus schlecht; das Blutserum wird nicht verflüssigt. Tetanuskulturen haben einen widerwärtigen Geruch.

Der Bacillus bildet endständige, kugelförmige³ Sporen, die dicker sind als der Bacillus. Dieselben werden bei Brüttemperatur in etwa 30 Stunden⁴, bei 20—25° C. erst nach 7 Tagen gebildet. Die Sporen ertragen im feuchten Zustande eine einstündige Erhitzung auf 80° C.; dagegen werden sie durch einen 5 Minuten langen Aufenthalt bei 100° C. im Dampfapparate getötet. Im trockenen Zustande werden sie, wie Morax und Marie⁵ feststellten, durch 20 Minuten lange Erhitzung auf 125° C. abgetötet — im Gegensatz zu den Sporen des *Bac. subtilis*, die in den Versuchen der Autoren 20 Minuten lange Erhitzung auf 155° C. aushielten, ohne zerstört zu werden. Unter natürlichen Verhältnissen vermögen die Tetanussporen ihre Keimfähigkeit ausserordentlich lange zu erhalten. So wies z. B. Henrijean⁶ an einem 11 Jahre alten, seinerzeit einem tetanischen Kinde entfernten Holzsplitter virulente Tetanuskeime nach. In künstlichen Kulturen des Tetanusbacillus, die nach Entwicklung der Sporen an der Luft stehen bleiben, findet man vielfach nach Wochen und Monaten bereits die Sporen abgestorben; zur Konservierung empfiehlt Debrand⁷, die 2 Minuten lang aufgekochte Kulturbouillon (bei dem

¹ Wenn die Virulenz der Kulturen sehr abgeschwächt ist, so wird die Gelatine nach Tizzoni und Cattani (*Riforma medica* 1891. No. 89. p. 158) nicht mehr verflüssigt.

² cf. Kitasato. *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 10. 1891. p. 305. — Wenn die Virulenz der Bacillen sehr gross ist, so verflüssigen dieselben nach Tizzoni und Cattani (*Riforma medica* 1891. No. 89. p. 158) das Blutserum.

³ Nach Untersuchungen von v. Hibler (*Centr. f. Bakt.* Bd. 25. 1899. p. 602, 609) soll der Tetanusbacillus auf Nährböden mit höherem Zuckergehalt, ferner namentlich auch auf einem Kochsalz-Reis-Nährboden keine kugelförmigen, sondern ellipsoide Sporen bilden.

⁴ Nach einer Angabe von Brieger, Kitasato und Wassermann (*Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 12. 1892. p. 150) bilden die Tetanusbacillen, in streng neutraler Peptonbouillon unter Wasserstoff im Brütschrank gezüchtet, während der ersten 30 Stunden, trotz sehr reichlichen Wachstums, keine Sporen. Derartige, c. 24 Stunden lang gewachsene Kulturen eignen sich (nach den Autoren) vortrefflich, wenn es darauf ankommt, sporenfreies Tetanusmaterial zu haben.

⁵ Morax et Marie. *Ann. de l'Inst. Pasteur.* 1902. p. 421.

⁶ Henrijean. *Ann. de la Soc. méd.-chir. de Liège.* 1891. — ref. *Centr. f. Bakt.* Bd. 12. p. 609.

⁷ Debrand. *Ann. de l'Inst. Pasteur.* 1902. p. 427.

Aufkochen werden die Bacillen als solche zerstört) gründlich durchzuschütteln und dann in kleine Röhren überzufüllen, die an der Lampe zugeschmolzen und dann im Dunkeln aufbewahrt werden. Der gefährlichste Feind der Tetanussporen ist nach dem genannten Autor die Luft, von der sie zur Erhaltung der Keimfähigkeit dauernd abgeschlossen sein müssen.

Fig. 43 auf Taf. VIII zeigt sporentragende Bacillen, welche aus einer Agarstichkultur entnommen sind.

Der Tetanusbacillus färbt sich gut bei kurzer Behandlung mit kalten wässrigen Farblösungen; er färbt sich auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.).

Von Tieren sind für die Tetanusinfektion (bei subkutaner Einverleibung) hervorragend empfänglich das Pferd¹ und das Meerschweinchen, etwas weniger Mäuse, noch weniger Kaninchen, noch weniger Ratten; Hammel², Hunde, Tauben sind gering empfänglich; das Huhn wurde von Kitasato³ zunächst als unempfindlich für Tetanus erklärt. Eine absolute Unempfindlichkeit besteht jedoch nicht; denn es wurde durch F. Klemperer⁴ festgestellt, dass Hühner nach intraperitonealer Injektion sehr hoher Dosen von Tetanuskultur unter Krampferscheinungen, event. auch unter deutlich tetanischen Symptomen zu Grunde gehen. Auch Courmont und Doyon⁵ sowie Knorr⁶ vermochten das Huhn tetanisch zu infizieren. Knorr gibt an, dass mit der Dosis Tetanusgift (s. unten p. 421), welche ein mässig grosses Huhn gerade noch an Tetanus erkranken lässt, mindestens 1000 erwachsene Pferde getötet werden können (vgl. auch weiter unten).

Was die Frage der Tetanusübertragung von den Schleimhäuten aus angeht, so erhielt Thalmann⁷ bei Versuchen an Meerschweinchen, die mit Sporenmaterial angestellt wurden, von der Darmschleimhaut aus, auch bei künstlichen Verletzungen derselben, keine Infektion; von der mechanisch lädierten oder (durch Einatmung von schwefliger Säure) katarrhalisch gemachten Nasenschleimhaut aus gelang (bei Ein-

¹ Siehe Kitt. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 304. — Die Inkubationsperiode beim Pferd beträgt nach Schütz (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 81) 4—5 Tage.

² Die Inkubationsperiode beim Hammel beträgt nach Schütz (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 81) 2—4 Tage.

³ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891. p. 301.

⁴ F. Klemperer. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31. 1893. p. 373.

⁵ Courmont et Doyon. Soc. de biol. Paris. 21 oct. 1893. — ref. Semaine méd. 1893. p. 486.

⁶ Knorr. Fortschr. d. Med. 1897. No. 17. p. 657.

⁷ Thalmann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 392 ff.

bringung der Sporen durch Inhalation) die Inficierung der Tiere: ebenso gelang die Infektion von der verletzten Schleimhaut der Mundhöhle aus. Auch beim Menschen sind Tetanuserkrankungen nach Infektion von der Schleimhaut der Mund- und Nasenhöhle aus bekannt geworden.¹

Die Empfindlichkeit des Frosches gegen das Tetanusgift ist, wie Courmont und Doyon² feststellten, von der Temperatur abhängig. Bei niederen Temperaturen (von $+10$ bis $+16^{\circ}$ C.) gehaltene Tiere zeigten sich refraktär.

Was die Empfindlichkeit der einzelnen Tierindividuen für den Tetanus angeht, so schwankt dieselbe nach Knorr³ innerhalb einer und derselben Tierspecies bei einer und derselben Altersstufe nur in sehr engen Grenzen. Bedeutenden Einfluss hat das Alter der Tiere: jüngere Tiere sind empfindlicher als ältere. Was die gegenseitigen Beziehungen der Empfindlichkeiten unserer gewöhnlichsten Laboratoriumstierspecies betrifft, so braucht man nach Knorr⁴, um sicher den Tod zu veranlassen (subkutane Einführung vorausgesetzt), für 1 g Maus nur den 150., für 1 g Meerschweinchen sogar nur den 1000. Teil derjenigen Giftmenge (siehe weiter unten), die für 1 g Kaninchen notwendig ist; und für 1 g Huhn ist nach Knorr⁵ 100 Mal so viel Gift notwendig, wie für 1 g Kaninchen. (Vergl. über diese Verhältnisse auch Wladimiroff⁶ sowie Behring⁷.) Tauben verlangen, auf 1 g Körpergewicht bezogen, etwa 1000 bis 5000 Mal so viel Gift wie Mäuse, um nach intramuskularer Einspritzung desselben tetanisch zu Grunde zu gehen (Behring und Ransom⁸).

Den Abstand zwischen derjenigen kleinsten Dosis des Giftes, welche bei bestimmten Tieren eben Krankheitserscheinungen hervorruft, und derjenigen, welche das Tier an akutem Tetanus zu Grunde gehen lässt, bezeichnet Knorr⁹ als „Empfindlichkeitsbreite“; je grösser die absolute Empfindlichkeit, desto kleiner ist die Empfindlichkeitsbreite.

¹ Die Literatur findet man bei Thalmann, l. c. p. 429 ff.

² Courmont et Doyon. Arch. de physiol. 1898. — ref. Baumgartens Bakteriolog. Jahresber. 1898. p. 218.

³ Knorr. Habilitationsschrift. Marburg. 1895. p. 12.

⁴ Knorr. Ebenda p. 13.

⁵ Knorr. Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 322.

⁶ Wladimiroff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 409.

⁷ Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion. Leipzig. G. Thieme. 1894. p. 158.

⁸ Behring und Ransom. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 181.

⁹ Knorr. Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 322.

Geschieht die Tetanusinfektion mit Bakterienmaterial, und zwar mit unreinem, ausser Tetanuskeimen noch andere Keime enthaltenden Materiale (Staub, Erde), wie es bei der natürlichen Infektion die Regel ist, so findet sich bei der Sektion an der Infektionsstelle Eiter, welcher (ausser anderen Bakterien) sporentragende Tetanusstäbchen enthält.¹ Nie finden sich die Tetanusbacillen an anderen Stellen des Körpers als an der Infektionsstelle in Vermehrung (cf. oben p. 315); sie können allerdings, wie Hochsinger², v. Oettingen und Zumpe³, v. Hibler⁴, Hohlbeck⁵ zeigten, in das Blut und die Organe hinein gelangen und dort gelegentlich durch Kultur und Tierversuch nachgewiesen werden. Wird die Infektion mit einer Reinkultur bewirkt, so ist nur Hyperaemie an der Impfstelle, aber keine Eiterung vorhanden; und es finden sich in solchen Fällen auch keine Tetanusbacillen bei der Sektion des Tieres: die Bacillen sind, obgleich sie typischen Tetanus veranlassen haben, spurlos im Tierkörper verschwunden (Kitasato⁶).

Wie bereits oben (p. 316) ausführlich erörtert wurde, gehört der Tetanusbacillus zu den toxischen Bakterienarten. Er wirkt deletär auf den empfänglichen Tierkörper ausschliesslich durch ein furchtbares spezifisches Gift, welches er bei seiner Vermehrung auf dem (natürlichen oder künstlichen) Nährboden bildet.⁷ Dringen Tetanus-

¹ In den faulenden Kadavern von Tieren, welche nach derartiger Infektion zu Grunde gegangen sind, lassen sich lebensfähige und virulente Tetanuskeime gelegentlich noch nach 30 und mehr Tagen nachweisen, wie durch Bombicci (Archivio per le sc. med. 1891. p. 193 ff.), sowie Rohardt (Hyg. Rundschau. 1900. p. 376 ff.) festgestellt wurde.

² Hochsinger. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. p. 145 ff.

³ v. Oettingen und Zumpe. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 64. 1899.

⁴ v. Hibler. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 594.

⁵ Hohlbeck. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 172 ff.

⁶ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 231.

⁷ Wie durch Debrand (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 765; 1902. p. 432) gefunden und durch Morax und Marie (Ebenda 1902. p. 421) bestätigt, bildet der Tetanusbacillus, wenn er in Symbiose mit dem (aëroben) *Bac. subtilis* (in Bouillon) kultiviert wird (über diese Methode der Kultur anaërober Bakterien siehe oben p. 253), in derselben Weise sein spezifisches Gift wie in der Reinkultur. Vergl. auch oben p. 417, Anm. 3. — Durch E. Marx (Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 455) ist eine Methode der Darstellung sporenfreien, haltbaren Tetanusgiftes angegeben worden (s. auch oben p. 357 sowie unten p. 426): die giftige Kulturbouillon wird mit Ammoniumsulfat gefällt, das Präcipitat in Kochsalzlösung gelöst, die Lösung scharf zentrifugiert (zur Entfernung der Bakterien), die klare Flüssigkeit abgegossen, wieder gefällt, gelöst u. s. f.; schliesslich erfolgt sorgfältige Trocknung.

keime z. B. in das subkutane Gewebe eines empfänglichen Individuums ein (die anaërobe Natur des Tetanusbacillus gestattet, wie das auch beim Bacillus des malignen Ödems [p. 431] der Fall ist, die Infektion nur von bestimmten Angriffsstellen aus [cf. p. 419]), so vermehren diese Keime sich lokal an der Infektionsstelle und bilden hier das Tetanustoxin, welches dann in das Innere des Körpers hineingelangt und die Allgemeinsymptome der Tetanuskrankheit bewirkt. Wir haben hier also primär eine Tetanusinfektion (Vermehrung der Keime) und sekundär eine daraus resultierende Tetanustoxinintoxikation. Da das Tetanustoxin aber nicht bloss im infizierten Körper, sondern auch auf künstlichem Nährboden, in der Kultur, gebildet wird, so kann man auch eine primäre Intoxikation erzielen, und zwar dadurch, dass man dem empfänglichen Tiere eine künstliche Tetanusbacillenkultur (in zweckmässiger Dosis) einverleibt, welche auf passende Weise von den lebenden Tetanuskeimen befreit ist, das gelöste Toxin aber enthält. Der Erfolg ist, mag die Intoxikation eine sekundäre oder eine primäre sein, derselbe: das empfängliche Tier erkrankt an Tetanus. Die Tetanusempfänglichkeit ist eine Empfänglichkeit für die spezifische Vergiftung.

Marie¹ hat darauf aufmerksam gemacht, dass man (bei Kaninchen) zur Erzeugung des Tetanus bei intravenöser Injektion des spezifischen Giftes von dem letzteren die 7—8fache Menge derjenigen Dosis nötig hat, die bei subkutaner Einverleibung zu demselben Zwecke genügt. Ferner hat Marie Folgendes festgestellt: Resectiert man bei einem Kaninchen den zweiten Cervikalnerven möglichst nahe an seiner Ursprungsstelle, lässt man die Wunde völlig verheilen, und spritzt man dann in die Muskeln der (in Folge der Nervenresektion) gelähmten Extremität diejenige Minimaldosis Tetanustoxin ein, die bei Kontrolltieren Tetanus hervorruft, so bleibt die Erkrankung bei dem Tiere aus. Die beiden genannten Beobachtungen deutet Marie dahin, dass das Tetanustoxin sich im Tierkörper auf dem Wege der Nerven fortpflanzt.² Für das Letztere spricht auch die Tatsache, dass man bei Infektionsversuchen mit Tetanusmaterial z. B. an Mäusen dann, wenn die Symptome sich langsam entwickeln, stets zuerst lokale Erscheinungen beobachtet: die der Infektionsstelle zunächst gelegene Extre-

¹ Marie. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 591, 592.

² Auf Grund neuer Versuche kommen Marie und Morax (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 830) dazu, die Absorption des „Tetanins“ durch die peripherischen Nerven durch eine spezifische Affinität zu der Substanz der Achsencylinder zu erklären. In vitro liess sich dieselbe allerdings nicht nachweisen.

mität wird zuerst von den Krämpfen befallen.¹ Nach den Feststellungen von H. Meyer und Ransom² beginnt bei Katzen, denen das Tetanusgift subkutan einverleibt wird, die Erkrankung nie früher als 28—30 Stunden nach der Injektion, während bei Einspritzung in das Rückenmark Muskelstarre bereits nach 3 Stunden auftritt.

Goldscheider und E. Flatau³ beobachteten bereits 2 Stunden nach der Einspritzung von Tetanusgift in den Körper des Kaninchens deutliche Veränderungen der Vorderhornzellen des Rückenmarks.⁴ Auch beim Menschen haben die genannten Autoren⁵ diese Zellveränderungen festgestellt.

Dönitz⁶ hat von einer „Tetanusvergiftung ohne Tetanus“ gesprochen: bei Kaninchen (nicht bei Mäusen oder Meerschweinchen) sieht man nämlich manchmal, dass die Tiere nach intravenöser Injektion kleiner Giftdosen keine tetanischen Erscheinungen⁷ bekommen, sondern dass sie stark abmagern, um dann meist zu Grunde zu gehen.

Über die von A. Wassermann und Takaki festgestellte Eigenschaft der nervösen Centralorgane normaler Tiere, das Tetanusgift zu binden, ist bereits oben (p. 366) gesprochen worden.

¹ Überhaupt beobachtet man bei Tierimpfungen, bei denen das infektiöse Material den Tieren subkutan beigebracht wird, stets zunächst lokale Symptome; von der befallenen Extremität schreitet die Erkrankung auf den Rumpf weiter: Tetanus ascendens. Noch nicht aufgeklärt ist die Frage, weshalb beim Menschen nach zufälligen Infektionen, wo auch die Infektionsstelle sitzen möge, gewöhnlich zuerst Trismus beobachtet wird, an den sich dann allmählich die Erscheinungen des allgemeinen Tetanus anschließen: Tetanus descendens. Weiteres hierüber siehe bei Zupnik (Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 837ff.), der sich mit dieser Frage experimentell beschäftigt hat.

² H. Meyer und Ransom. Arch. f. exp. Path. etc. Bd. 49. 1903. p. 382 (citirt von v. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 617).

³ Goldscheider und E. Flatau. Congr. f. inn. Med. Berlin. 11. Juni 1897 (Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeil. No. 18. p. 129); Fortschr. d. Med. 1897. No. 16. p. 609.

⁴ Wurde den Tieren kurz nach der Vergiftung Tetanus antitoxin (siehe im Text weiter unten; cf. auch p. 339ff.) eingespritzt, so wurden die Vorderhornzellen des Rückenmarks nach 7 Stunden nur sehr wenig verändert gefunden, und nach 18 Stunden zeigten dieselben keine Veränderungen mehr.

⁵ Goldscheider und Flatau. Fortschr. d. Med. 1898. No. 6 (vergl. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. p. 890).

⁶ Dönitz. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 428.

⁷ Nach Knorr (Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 321, Anm.) ist bei so behandelten Tieren allerdings ein eigentümlich steifer, hüpfender Gang und allgemeine Rigidität der Muskulatur zu beobachten.

Durch ausschliessliche Verimpfung absolut giftfreier (siehe nachher) Tetanussporen (in nicht allzugrosser Quantität) gelingt es übrigens, nach Untersuchungen von Vaillard und Vincent¹, nicht, Tetanuserkrankung zu erzeugen. Diese Keime scheinen allein, ohne fremde Beihülfe, im normalen Körper sich nicht vermehren zu können. (Die Entgiftung der [in Bouillonkultur gebildeten] Sporen geschieht nach Vaillard und Vincent entweder dadurch, dass man das Bakterienmaterial auf dem Filter mit viel Wasser auswäscht, oder dass man die Kulturflüssigkeit 20 Minuten lang auf 65° C. erhitzt [das Gift ist durch Erhitzung leicht zu zerstören; cf. weiter unten]). Dagegen erlangen die Tetanussporen, wie die genannten Autoren ermittelten, die Fähigkeit der Vermehrung und damit der Tetanuserzeugung, wenn zugleich mit ihnen fremde, die Infektionsstelle schädigende Dinge (z. B. etwas Milchsäure, etwas Trimethylamin, etwas Kulturmateriel von *Bac. prodigiosus* etc.) dem Tierkörper eingeimpft werden, oder wenn die Impfstelle traumatisch geschädigt wird; Vaillard und Rouget² erzeugten Tetanus auch dadurch, dass sie den Tieren giftfreie Tetanussporen einverleibten, die in das Innere eines kleinen Blocks sterilen festen Nährgarns eingebracht worden waren (welcher selbstverständlich mit einverleibt wurde). Bei der Tetanusinfektion; wie sie unter natürlichen Verhältnissen (durch Eindringen von Erde, Staub etc. in das verletzte Unterhautgewebe) stattfindet, gelangen nie Tetanuskeime allein, sondern stets zugleich andere Bakterienkeime in den Körper hinein, welche die Vermehrung der Tetanuskeime begünstigen.

Inficiert man Versuchstiere (weisse Mäuse, Meerschweinchen etc.) mit tetanussporenhaltiger Erde, und überträgt man nach dem Tode des Tieres von dem eitrigen Material der Infektionsstelle etwas auf ein neues Tier u. s. f., so gelingt es gewöhnlich nicht die Tetanuserkrankung über das dritte Tier hinaus zu erzeugen. Die erste, mit Erde geimpfte, Maus stirbt gewöhnlich nicht vor dem 3. bis 4. Tage an Tetanus; die Tetanussymptome entwickeln sich bei ihr sehr langsam und sind wenig charakteristisch; das von dem ersten Tiere geimpfte zweite Tier erkrankt gewöhnlich bereits innerhalb 12 Stunden nach der Impfung unter klassischen, schnell sich steigernden Starrkrampferscheinungen und stirbt gewöhnlich vor Ablauf des ersten Tages nach der Impfung. Bei weiteren Übertragungsversuchen von Tier zu Tier

¹ Vaillard et Vincent. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 24 ff. — Vergl. auch Vaillard und Rouget. Ebenda. 1893. p. 755 ff.

² Vaillard et Rouget. l. c. p. 769.

bekommt man, wie gesagt, sehr bald negative Resultate. Nach Vaillard und Rouget¹ ist der Grund hierfür der, dass die Bakterien, deren Mitübertragung die Vermehrung des Tetanusbacillus im Tierkörper ermöglicht oder begünstigt (siehe das Vorhergehende), von Tier zu Tier eine „progressive Verminderung an Zahl und Wirksamkeit“ erleiden. — Zum Verständniss dieser Tatsachen ist meines Erachtens besonders zu berücksichtigen, dass dem ersten, mit Erde geimpften Tiere kein fertiges Tetanusgift, sondern nur Bakterienmaterial bei der Impfung eingebracht wird; das wirksame Tetanusgift kann sich hier erst allmählich, nach Massgabe der Bakterienvermehrung, bilden: die Tetanus-symptome müssen sich langsam entwickeln. In dem Eitertröpfchen nun, welches sich nach dem Tode dieses Tieres an der Impfstelle findet, und welches dem zweiten Tiere eingebracht wird, ist Tetanusgift bereits fertig gebildet vorhanden; bei dem zweiten Tiere wird also ohne Weiteres eine Intoxikation bewerkstelligt: die Tetanus-symptome müssen sich rapide entwickeln. Während der kurzen Krankheitsdauer dieses Tieres bis zu seinem Tode ist wenig Zeit vorhanden zur Vermehrung mit eingebrachter Bakterien. So erklärt er sich ohne Schwierigkeit, dass häufig schon von dem zweiten Tiere aus eine Weiterübertragung der Krankheit nicht gelingt.

Über die Wirkung von Dosen des Tetanusgiftes auf den Tierkörper, welche unter der jeweiligen tödlichen liegen, siehe oben p. 350, 423.

Das spezifische Tetanusgift, welches in künstlichen Kulturen des Tetanusbacillus gelöst enthalten ist, wurde im cirkulierenden Blute des tetanuserkrankten Menschen zuerst von Nissen² nachgewiesen. Es kann gelegentlich (Mensch, Tier) auch in den Harn übergehen.³

Seiner chemischen Natur nach ist das spezifische Tetanusgift⁴ noch ziemlich wenig bekannt. Nach Untersuchungen von Brieger und Cohn⁵ ist es kein eigentlicher Eiweissstoff. Nach Brieger⁶ bildet der Tetanusbacillus sein Gift aber nur auf Nährböden, die Eiweisskörper enthalten; das Letztere steht im Widerspruch

¹ Vaillard et Rouget. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. p. 428.

² Nissen. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 24.

³ cf. St. Kartulis. Dissertation. Berlin. 1892; Behring, Die Blutserumtherapie. II. Leipzig. G. Thieme. 1892. p. 54.

⁴ Mit dem spezifischen Tetanusgift haben nichts zu tun gewisse von Brieger (cf. Deutsche med. Wochenschr. 1887. p. 303, 304) aus Tetanuskulturen hergestellte Alkaloide, von denen namentlich das Tetanin $C_{13}H_{30}N_2O_4$ äusserst giftig und starrkrampferregend wirkt.

⁵ Brieger und Cohn. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 8.

⁶ Brieger. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 102.

mit einer Beobachtung von Buchner¹, welcher konstatierte, dass auf einer eiweissfreien (nur Asparagin und Mineralsalze enthaltenden) Nährlösung der Tetanusbacillus unter Produktion eines typisch wirkenden Giftes wuchs.

Durch Erhitzen im feuchten Zustande bezw. in Lösungen (in Kulturflüssigkeiten) wird das Tetanusgift erheblich geschädigt. Bereits 5 Minuten lange Erhitzung auf 65° C., 20 Minuten lange Erhitzung auf 60° C., 1½ stündige Erhitzung auf 55° C. schädigt das Gift sehr wesentlich; zu seiner völligen Zerstörung ist allerdings eine intensivere Einwirkung der Hitze notwendig. Ebenso wirken auch Austrocknen bei Brüttemperatur, Einfluss des Lichtes, des Luftsauerstoffs schädigend auf das Gift.² Es ist sehr schwer, eine das Tetanusgift enthaltende Lösung in unveränderter Giftwirkung zu konservieren (vgl. auch oben p. 357, 358). Behring und Knorr³ fanden zunächst am zweckmässigsten hierfür einen Zusatz von 0,6% Karbolsäure und Aufbewahrung in fest verschlossenen Flaschen. Knorr⁴ erhielt Tetanusgiftlösungen auch dadurch konstant, dass er denselben 10% Kochsalz zusetzte. Bei derartigen, mit Kochsalz versetzten Giftlösungen ist Erwärmung sowohl wie Zusatz von Karbolsäure zu vermeiden. Durch Beides werden nach Knorr solche Lösungen in ihrem Giftwert erheblich geschädigt.

Eine trockene, tetanusgiftthaltige Substanz stellte Buchner⁵ durch Ausfällung von Tetanusbouillonkultur mit Natrium-Ammoniumsulfat dar.⁶ Dieselbe hielt sich, vor Feuchtigkeit, Licht und Luft geschützt aufbewahrt, in ihrem Giftwert stabil (vergl. auch oben p. 421, Anm. 7). Im trockenen Zustande ist das Tetanusgift auch gegen Erhitzung recht widerstandsfähig. Morax und Marie⁷ zeigten, dass es, im trockenen Zustande 15 Minuten lang auf 120° C. erhitzt, nicht wesentlich geschädigt wurde, und selbst bei 20 Minuten langer Einwir-

¹ H. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 24. p. 450.

² Vergl. Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891; Vaillard und Rouget. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. No. 6; Behring und Knorr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893. p. 408. — Über die Eigenschaften des Tetanusgiftes siehe auch die umfangreiche Experimentalarbeit von Fermi und Pernossi (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894; ausführliches Autorreferat findet sich im Centr. f. Bakt. Bd. 15. p. 303).

³ Behring und Knorr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893.

⁴ Knorr. Habilitationsschrift. Marburg. 1895. p. 9, 10.

⁵ H. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1893. p. 451.

⁶ Brieger und Boer (Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 49; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 267) fanden in dem Zinkchlorid ein zweckmässiges Ausfällungsmittel für das Tetanusgift.

⁷ Morax et Marie. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 419, 420.

kung einer Temperatur von 154° C. blieb noch eine ziemliche Wirksamkeit des Giftes erhalten.

Das von Ehrlich¹ aufgefundenene, in Tetanusbacilluskulturen vorhandene hämolytische Gift (Tetanolysin; cf. oben p. 87, 342) ist nach Ehrlich von dem eigentlichen Tetanusgift, d. h. der Kontrakturen erzeugenden Substanz (Tetanospasmin) der Tetanuskulturen, verschieden. Gegen das Tetanolysin sind vor allem die Blutkörperchen des Pferdes und des Kaninchens empfindlich.²

So wie die Empfänglichkeit für den Tetanus als Empfänglichkeit für die Vergiftung angesehen werden muss (cf. oben p. 422), so ist auch (durch Behring und Kitasato; siehe oben p. 338 ff.) die erworbene Immunität gegen den Tetanus als eine Immunität gegen die Vergiftung, als Giftfestigkeit erkannt worden. Wir haben oben p. 350 ff.) des Näheren auseinandergesetzt, dass es gelingt, tetanusempfindliche Tiere künstlich gegen Tetanus zu immunisieren und die künstliche Immunität künstlich weiter zu steigern³; und wir sahen, dass das Blut und speciell das Blutserum der künstlich immunisierten Tiere tetanusgiftwidrige Eigenschaften, antitoxische

¹ Ehrlich. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 12.

² Vergl. Madsen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 217.

³ Was die Methoden der Immunisierung gegen Tetanus angeht, so seien hier nur die ersten in Betracht kommenden Publikationen erwähnt: Behring (cf. Behring und Kitasato. Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 49; Behring. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892) immunisierte Kaninchen und Mäuse durch Einverleibung Jodtrichlorid-behandelter Kulturflüssigkeit, die so vorgenommen wurde, dass zuerst Kultur mit stärkerem Jodtrichloridzusatz angewendet, dann allmählich mit dem Zusatz heruntergegangen wurde. Kaninchen (nicht Mäuse) liessen sich auch dadurch immunisieren, dass sie zuerst mit kleinsten, dann mit immer mehr steigenden Mengen unveränderter Kultur (oder Kulturfiltrats) behandelt wurden. Mit der Jodtrichlorid-Methode gelang es Behring auch Pferde und Hammel gegen Tetanus zu immunisieren (genaue Methode der Pferdeimmunisierung ist angegeben). Vaillard (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. No. 4. p. 225) gelang auch die Immunisierung von Meerschweinchen. Er benutzte bei seinen Versuchen als Vaccins zunächst filtrierte (d. h. von den lebenden Bakterien befreite) Bouillonkulturen, die durch Erhitzung (auf 60 resp. 50° C.) mehr oder weniger entgiftet waren; waren die Tiere (durch intravenöse Einverleibung) mit diesen Vaccins vorbehandelt, so wurden sie dann weiter mit (in der Quantität allmählich steigender) vollgiftiger filtrierter Kulturflüssigkeit behandelt. Eine andere Methode, welche Vaillard (ebenda p. 226), einem früheren Vorschlage von Roux folgend, anwandte, beruhte darauf, dass den Tieren Kulturflüssigkeit einverleibt wurde, die durch Zusatz von freiem Jod in ihrer Giftigkeit geschädigt worden war. — Vergl. über Vorsichtsmassregeln bei der Immunisierung gegen Tetanus auch oben p. 350.

Fähigkeiten dem Tetanusgift gegenüber, insofern besitzt, als es einerseits gelingt, durch Einführung dieses Serums in den Körper eines tetanusempfänglichen Individuums dem letzteren Immunität gegen die Tetanusvergiftung zu verleihen, andererseits durch Einführung dieses Serums in den Körper eines bereits an Tetanus erkrankten Individuums dasselbe zu heilen.

Die letztere Tatsache, d. h. die Möglichkeit der Heilung tetanus-erkrankter Individuen durch das antitoxische Serum, hat sich bisher allerdings nur an Versuchstieren mit Sicherheit feststellen lassen. So gelang es zuerst Kitasato¹, tetanusranke Mäuse und Meer-schweinchen durch intraperitoneale Einverleibung des antitoxischen Serums zu heilen; über entsprechende Beobachtungen bei Mäusen haben auch Wernicke und Knorr² berichtet; Knorr³ gelang es später tetanusranke Mäuse und Meerschweinchen, und zwar sowohl solche Tiere, welche nach Einführung von Bakterienmaterial, als auch solche, die nach direkter Einführung des fertigen Giftes an Tetanus erkrankt waren, mit dem Serum zu heilen. Dönitz⁴ hat ähnliche Erfahrungen berichtet. Behring und Knorr⁵ gelang auch die Heilung des experimentell tetanuskrank gemachten Pferdes.

Was die Behandlung des tetanuserkrankten Menschen mit dem antitoxischen Serum angeht, so sind (1896) seitens der „Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning“ zu Höchst am Main mehrere Antitoxinpräparate von viel höherem Wirkungswert, als ihn die früheren Präparate besaßen, ausgegeben worden; über die Eigenschaften dieser Präparate haben Behring und Knorr⁶ Bericht erstattet. Neuerdings stellt Behring⁷ Tetanusheilserum für den Gebrauch im Grossen selbst dar (in Marburg).

Was die überhaupt bekannt gewordenen Fälle von Serumbehandlung des Tetanus beim Menschen angeht, siehe oben p. 346 Anm. 7; vergl. hierüber auch die Zusammenstellung von Tsuzuki.⁸ Nach einer Mitteilung von Dönitz⁹ hat Nocard aus Paris berichtet, dass dort bei bestimmten Arbeitern die Tetanuserkrankungen aufgehört haben,

¹ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 256 ff.

² Wernicke und Knorr. Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1893.

³ Knorr. Habilitationsschrift. Marburg. 1895. p. 6.

⁴ Dönitz. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 428.

⁵ Behring und Knorr. Deutsche med. Wochenschr. 1896. p. 687.

⁶ Behring und Knorr. Ebenda.

⁷ v. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 620.

⁸ Tsuzuki. Dissertation. Marburg. 1900.

⁹ Dönitz. Klin. Jahrbuch. Bd. 7. 1899. S.-A. p. 14.

seitdem nach Verletzungen prophylaktisch Tetanusserum eingespritzt wird. — Über Anwendung des Tetanusantitoxins bei tetanuskranken Pferden siehe den Bericht von Arndt.¹

Die Tetanusheilkörper, d. h. die in dem Blutserum immunisierter Individuen enthaltenen, immunisierend und heilend wirkenden chemischen Substanzen, sind ihrer chemischen Natur nach noch sehr wenig erforscht. Über die hierher gehörigen Ermittlungen von Behring und Knorr siehe oben p. 361.

Bezüglich des Vorgehens bei der Bestimmung des Wirkungswertes eines vorliegenden Tetanusantitoxins vergl. oben p. 357, Anm. 3.

Der Serumdiagnostik (spezifische Beeinflussung durch Agglutination; vergl. oben p. 371 ff.) hat sich der Tetanusbacillus bisher unzugänglich gezeigt.²

3. Der Bacillus des malignen Ödems.

Der Bacillus des malignen Ödems (Ödembacillus, Bacillus oedematis maligni, vibriion septique) wurde zuerst 1878 von Pasteur, Joubert und Chamberland³ gesehen und künstlich kultiviert, dann (1881) von R. Koch⁴ genauer studiert. Er kommt in ganz ausserordentlicher Verbreitung in unserer Umgebung vor. Besonders in gedüngter Gartenerde (cf. oben p. 293) finden wir ihn regelmässig, ferner in Schmutz und Staub, in Abwässern der Haushaltung; auch in dem Darmkanal der Tiere scheint er sich regelmässig vorzufinden.

Der genannte Bacillus ist etwas schmaler als der Milzbrandbacillus, ungefähr von derselben Länge wie dieser, hat aber im Gegensatz zum Milzbrandbacillus nicht scharf abgeschnittene, sondern abgestutzte, abgerundete Enden (s. Taf. VII, Fig. 41). Er zeigt eine schwache Eigenbeweglichkeit, welche durch Geisseln vermittelt wird, die nicht nur an den Enden, sondern auch an den Längsseiten des Bacillus in grösserer Anzahl angeheftet sind (cf. p. 16).

¹ Arndt. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 62.

² Vergl. Courmont und Jullien. Arch. de méd. exp. 1899.

³ Pasteur, Joubert et Chamberland. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 86. 1878. p. 1038 ff. — Es handelt sich um den „vibriion septique“, der aus dem Herzblut eben gestorbener Tiere gewonnen wurde; seine künstliche Kultivierung gelang im luftleeren Raume sowie in der Kohlensäureatmosphäre (cf. auch oben p. 250).

⁴ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 53—57; Gaffky. Ebenda p. 84—92.

Die Methode der mikroskopischen Darstellung der Geisseln ist oben (p. 133 ff.) beschrieben.

Der Bacillus des malignen Ödems färbt sich mit kalten wässrigen Farbstofflösungen gut; er galt früher für einen Mikroorganismus, der sich nach der Gramschen Methode (cf. p. 171 ff.) nicht färbt. Durch Kutscher (cf. p. 178) wurde der Nachweis geführt, dass sich der Bacillus des malignen Ödems in der Tat nach Gram färbt. Durch Claudius¹ wurde diese Ermittlung bestätigt.

Der Bacillus ist ein strenger, obligater Anaërobe. Er wächst auf den gewöhnlichen Nährböden bei Zimmer- und Brüttemperatur, aber nur unter Sauerstoffabschluss. (Die Züchtungsmethoden siehe oben p. 247 ff.) Taf. VII, Fig. 42, zeigt ein Gelatineröhrchen, in welchem die Gelatine zunächst geschmolzen wurde, um dann mit einer geringen Menge ödembacillenhaltigen Gewebssaftes der Maus vermischt zu werden. Man sieht, wie sich in den unteren, d. h. vom Sauerstoff abgeschlossenen, Teilen der Gelatine eine Anzahl Kolonien der Ödembacillen entwickelt haben. Dieselben bilden kugelförmige, mit Flüssigkeit erfüllte Hohlräume. Der Bacillus des malignen Ödems verflüssigt also, wie wir sehen, die Gelatine. Das Aussehen der Kulturen wurde zuerst von Liborius² beschrieben. Zur kulturellen Unterscheidung des Bacillus des malignen Ödems von anderen, ihm nahe stehenden anaëroben Arten (cf. auch unten p. 433) vindiciert Votteler³ der — unter anaëroben Bedingungen herzustellenden — Strichkultur auf der Agaroberfläche einen bedeutenden Wert.

Nach Kitasato⁴ gelingt die Kultur der Bacillen des malignen Ödems mit Sicherheit jedesmal, wenn man die Milz eines an malignem Ödem gestorbenen Meerschweinchens unmittelbar nach dem Tode unter Vermeidung von Verunreinigungen in Meerschweinchenbouillon (Nährbouillon, aus Meerschweinchenfleisch hergestellt)⁵ bringt und die Kultur unter Wasserstoff sich im Brutschrank entwickeln lässt. Die Bouillonkultur stinkt penetrant. Der Bacillus vergärt Traubenzucker, wobei u. a. Buttersäure gebildet wird.⁶

¹ Claudius. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 335.

² Liborius. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 159. — Vergl. auch W. und R. Hesse. Deutsche med. Wochenschr. 1885. p. 214.

³ Votteler. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. Siehe dort die Photographie auf Taf. VIII.

⁴ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 111.

⁵ Die Darstellung siehe Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 107.

⁶ Vergl. die Untersuchungen von Grassberger und Schattenfroh (Arch. f. Hyg. Bd. 48. 1903. p. 1 ff.).

Der Bacillus des malignen Ödems bildet mittelständige Sporen. v. Székely¹ fand die letzteren noch nach 18 1/2 jähriger Austrocknung lebend und (für Mäuse) virulent.

Eine sehr grosse Anzahl von Tierspecies ist für die Infektion mit dem Bacillus empfänglich. Es sind aber zum Zustandekommen der Infektion besondere Bedingungen nötig. Eine einfache kutane Impfung, wie sie beim Milzbrand zum Zustandekommen der Infektion genügt, hat hier keinen Erfolg. Der vorhandene Sauerstoff macht eine Vermehrung des Bacillus unmöglich. Legt man dagegen bei einem empfänglichen Tiere (besonders Meerschweinchen und Mäuse eignen sich dazu) eine subkutane Hauttasche an, indem man die Cutis nach Enthaarung der zu operierenden Stelle durchtrennt und dann mit der (sterilisierten) Pincette das subkutane Gewebe lockert, und bringt man dann eine gewisse Quantität des Infektionsstoffes (man darf nicht allzuwenig nehmen), z. B. eine kleine Messerspitze von Gartenerde, welche Sporen der Ödembacillen enthält, in die subkutane Tasche hinein, so sieht man nach Verlauf von 1 bis 2 Tagen das Tier zu Grunde gehen. Bei der Sektion findet man ein allgemeines subkutanes Ödem und hierin massenhaft die beschriebenen Bacillen. In dem sauerstoffhaltigen Blute konnten die Bacillen nicht zur Vermehrung gelangen, sie fehlen deshalb bei der sofort nach dem Tode vorgenommenen Sektion im Blute und den inneren Organen; sie sind lediglich in dem sauerstoffarmen Subkutangewebe zu finden, wo sie sich haben vermehren können. Bleibt das Tier nach dem Tode liegen, so dringen nun die Ödembacillen aus dem Subkutangewebe in den sauerstoffarmen Organismus vor und durchwuchern schrankenlos alle Organe.

Erfolgte die Infektion nicht mit einer Reinkultur der Ödembacillen, sondern (wie in unserem obigen Beispiel) mit unreinem Material, z. B. Gartenerde, so finden sich in dem Ödemsaft neben den spezifischen Ödembacillen noch andere Bakterien.²

¹ v. Székely. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 363.

² Liborius (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886. p. 163) z. B. fand in dem Organismus mit Gartenerde geimpfter Mäuse neben dem Bacillus des malignen Ödems häufig eine andere, ebenfalls pathogene anaërobe Bakterienart, den „Pseudo-Ödembacillus“; derselbe ist etwas dicker als der echte Ödembacillus. — Lüderitz (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 5. 1888) hat aus dem Körper von Mäusen und Meerschweinchen, welche nach Infektion mit Gartenerde gestorben waren, 5 verschiedene, nicht pathogene, anaërobe Bacillenarten reingezüchtet: 1. Bacillus liquefaciens magnus, 2. Bacillus liquefaciens parvus, 3. Bacillus radiatus, 4. Bacillus solidus, 5. Bacillus spinosus. Alle 5 Arten wachsen bei Zimmer- sowohl wie

Am allerempfindlichsten für das maligne Ödem scheint sich die Maus zu verhalten. Die Maus zeigt bezüglich der Verteilung der Bacillen in ihrem Körper ein von dem beschriebenen abweichendes Verhalten. Wir finden im Mäusekörper schon bei den ersten Krankheitssymptomen Bacillen im Blute, namentlich in der Lunge.¹ Die Bedingungen für die Vermehrung der Bacillen in dem Körper der Maus scheinen so günstige zu sein, dass gleich von vornherein die Bacillen in die Organe vordringen und die Gefässe durchbrechen; das hat dann zur Folge, dass schon frühzeitig die Bacillen durch das Blut in die Lunge etc. verschleppt werden.² Fig. 41 auf Taf. VII zeigt Ödembacillen im Saft des Subkutangewebes des Meerschweinchens bei 1000facher Vergrößerung.

Fälle von malignem Ödem beim Menschen haben zuerst Brieger und Ehrlich³ beschrieben. Es handelte sich um zwei Typhusranke, die 3 Tage nach der Applikation einer Injektion von Moschustinktur, mit welcher zufällig Keime des malignen Ödems in das Unterhautgewebe gebracht worden waren, an malignem Ödem zu Grunde gingen. Nur unter dem Einflusse schwächender Momente (in den citierten Fällen des Typhus) scheint der Mensch für die Infektion mit dem malignen Ödem empfänglich werden zu können. Eine Infektion gesunder Menschen ist bisher nicht beobachtet.

Einen Fall von Mischinfektion von malignem Ödem und Milzbrand bei einem Meerschweinchen hat Koch⁴ beschrieben.

Empfänglich sind für die Infektion mit malignem Ödem Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen, Kälber, Schafe, Pferde, Esel, Schweine, Katzen, Hunde, Hühner, Tauben, Enten. Immun sollen sich Rinder⁵ verhalten. Die Passage durch den Körper der weissen Ratte soll die Virulenz des Bacillus abschwächen (Cornevin).

bei Brüttemperatur, bilden in zuckerhaltigen Nährböden Gas. Alle sind eigenbeweglich mit Ausnahme von *Bacillus liquefaciens parvus*; alle verflüssigen die Nährgelatine mit Ausnahme von *Bacillus solidus*.

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 54.

² cf. C. Fraenkel, Grundriss der Bakterienkunde. 3. Aufl. 1890. p. 298.

³ Brieger und Ehrlich. Berl. klin. Wochenschr. 1882. No. 44.

⁴ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 67.

⁵ Nach Mitteilungen von Horne (Berl. tierärztl. Wochenschr. 1895. No. 35. p. 409; ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. p. 77) sowie von Carl (Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1895. No. 41—43; ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. p. 489) besteht eine völlige Immunität der Rinder gegen malignes Ödem nicht, sondern die Krankheit kommt bei den Tieren häufiger vor, namentlich in Folge von Infektion bei oder nach dem Geburtsakt. Carl sieht den (z. B. in Baden häufig vorkommenden) „Geburtsrauschbrand“ der Kühe als beruhend auf Infektion mit dem Bacillus des malignen Ödems an.

Verschiedene Tierspecies können gegen die Infektion immunisiert werden (cf. auch p. 330). Leclainche und Morel¹ erhielten durch intravenöse Einspritzungen von Bouillonkulturen des Bacillus bei Einhufern (speciell Eseln) ein immunisierendes Serum; dasselbe wirkt antibakteriell und antitoxisch (vgl. oben p. 369).

Vergleichende Studien über die Eigenschaften des Bacillus des malignen Ödems und des ihm in manchen Beziehungen nahestehenden Rauschbrandbacillus (s. das nächste Kapitel) haben Leclainche und Vallée² sowie Grassberger und Schattenfroh³ angestellt. Die erstgenannten Autoren finden unter anderem, dass in der serösen Flüssigkeit des an der Infektion zu Grunde gegangenen Meerschweinchens beim malignen Oedem lange und gebogene Bacillenfäden vorwiegen, welche beim Rauschbrand regelmässig fehlen; hier herrschen gerade, kurze Formen vor. Grassberger und Schattenfroh machen u. a. darauf aufmerksam, dass auf erstarrtem Rinderserum der Bacillus des malignen Ödems üppig, der des Rauschbrandes schlecht wächst. — Nach Leclainche und Vallée sind durch Impfung mit Material von malignem Ödem hergestellte Immunsera nicht gegen die Rauschbrandinfektion wirksam, und umgekehrt. Auch die Agglutinationsprobe (cf. oben p. 371 ff.) gestattet nach den Autoren eine spezifische Unterscheidung der beiden Bacillenarten.

Einen „Bacillus oedematis maligni II“ hat (1894) Novy⁴ beschrieben. Derselbe ist anaërob, bildet keine Sporen. (Vergl. auch p. 435, Anm. 2.) Über den Liboriusschen Pseudo-Ödem-bacillus“ siehe oben p. 431, Anm. 2.

4. Der Rauschbrandbacillus.

Vielfach mit Milzbrand verwechselt wurde früher eine Krankheit, welche zuerst (1875) von Bollinger⁵ und (1876) von Feser⁶ als „Rauschbrand“ fixiert und so vom Milzbrande getrennt wurde.

¹ Leclainche und Morel. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 1 ff.; vergl. auch Leclainche und Vallée. Ebenda. 1900. p. 593.

² Leclainche und Vallée. l. c.

³ Grassberger und Schattenfroh. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 38.

⁴ Novy. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894.

⁵ Bollinger. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Path. Bd. 1. 1875. p. 297.

⁶ J. Feser, Der Milzbrand auf den oberbayerischen Alpen. München 1877. p. 84.

Der Rauschbrand¹ (charbon symptomatique), auch „Geräusch, Rauscher, fliegender Brand, Milzbrandemphysem, St. Antoniusfeuer, Knotenkrankheit, Plag, Kroser etc.“² genannt, ist eine über die ganze Erde verbreitete, jedoch immer nur in bestimmten Gegenden heimische, immer nur sporadisch auftretende³, niemals von Fall zu Fall ansteckende, sehr häufig mit Milzbrand zusammen vorkommende Infektionskrankheit, die fast nur Rinder, und zwar hauptsächlich junge (1—3 Jahre alte) Individuen, befällt und besonders in den Monaten Juni bis September auftritt, wo die Tiere auf die Weide getrieben werden. Der Krankheitsverlauf ist meist ein sehr stürmischer, fast stets tödlicher. Die Tiere erkranken mit unregelmässig begrenzten, beim Überstreichen und Drücken deutlich knisternden („rauschenden“, „Rauschbrand“) Anschwellungen der Haut und Muskulatur, besonders der Schenkel und Brust; dabei bestehen Störungen des Allgemeinbefindens und hohes Fieber, und 36—40 Stunden nach dem Beginn der Erkrankung erfolgt der Tod. Die Kadaver sind stark aufgetrieben. Das Unterhautgewebe stellt eine sulzige, gelblich oder blutig gefärbte Masse dar, welche die morsche, mit Gas durchsetzte, schwarzbraunrote Muskulatur bedeckt. In dem Gase fand Kitt 76 % Wasserstoff.

In dem erkrankten Gewebe⁴ findet sich ein spezifischer Bacillus, welcher von Feser und Bollinger bereits als Erreger der Krankheit angesprochen wurde. Arloing, Cornevin und Thomas⁵ erhielten ihn in künstlicher Kultur, mit der sie Tiere erfolgreich infizieren konnten. Kitasato⁶ gelang es den Bacillus in festen Nährböden sicher rein zu kultivieren.

Der Rauschbrandbacillus (*Bacillus sarcophyseματος bovis* Kitt, „*Bacillus Chauvoei*“ der französischen Autoren) ist 3—6 μ lang, 0,5—0,7 μ dick. In der Kultur liegen die Stäbchen meist einzeln. Sie

¹ Die folgende Schilderung lehnt sich zum Teil an die Skizze von Th. Kitt (Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. No. 23—25) an.

² cf. Feser. l. c. p. 69.

³ Allerdings hat Hauch (Wochenschr. f. Tierheilk. 1897. No. 2. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. p. 695) über eine bei Schafen beobachtete Rauschbrandepizootie berichtet.

⁴ Kitt (l. c. p. 718) findet bei den an Rauschbrand verendeten Rindern den Bacillus reichlichst in der Galle; und v. Hibler (Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 594) konnte auch bei Meerschweinchen, die nach subkutaner Infektion zu Grunde gingen, den Bacillus regelmässig in der Gallenblase nachweisen.

⁵ Arloing, Cornevin et Thomas, *Le charbon symptomatique du boeuf*. 2. éd. Paris. 1887.

⁶ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 55ff.

zeigen mässig lebhaft *Eigenbewegung*. Jedes Exemplar besitzt zahlreiche Geisseln wie der Bacillus des malignen Ödems (cf. p. 429); dieselben lassen sich nach der Loefflerschen Geisselfärbungsmethode (p. 133 ff.) mikroskopisch darstellen. (Vergl. das Photogramm Taf. VIII Fig. 44.) In Blutserumkulturen des Rauschbrandbacillus (nicht in Gelatinekulturen) hat Loeffler¹ gelegentlich seiner Studien über Geisselfärbung eigentümliche, spiralig gedrehte, haarzopfähnliche Gebilde von verschiedenster Grösse angetroffen. Diese Gebilde, welche sich in Präparaten, die nach der Geisselfärbungsmethode behandelt sind, gefärbt zeigen, aber auch ungefärbt im hängenden Tropfen zu sehen sind, bestehen nach Loefflers Ansicht aus zusammengedrehten abgerissenen Geisseln.²

Die Rauschbrandbacillen sind exquisite Anaërobien. Sie wachsen auf den gewöhnlichen Nährböden, unter 14° C. nicht, bei 16—18° C. langsam, am besten zwischen 36 und 38° C. Die Rauschbrandbacillen verflüssigen die Gelatine; die Kolonien erscheinen innerhalb derselben als kugelige, mit Flüssigkeit angefüllte Hohlräume, von denen aus die Bacillenfäden strahlig in die Gelatine hineinwachsen. Innerhalb der festen Nährsubstrate (Gelatine, Agar) kann man bei dem Wachstum Gasbildung beobachten. Bouillonkulturen riechen nach ranziger Butter. Die genannten Tatsachen sind so zu verstehen, das der in den Nährböden gewöhnlich vorhandene Muskelzucker (Dextrose; cf. oben p. 234) durch die Rauschbrandbacillen unter Gasentwicklung — wie sie ja übrigens auch bei der Entwicklung des Bacillus in dem Subkutan- und Muskelgewebe des Tierkörpers statt hat — und Buttersäurebildung vergoren wird. Nach Kitt³ erfolgt üppigstes Wachstum unter lebhafter Gasbildung in Nährbouillon, der (steriles) frisches Blut oder Blutserum zugesetzt ist. Die Kartoffelkulturen der Rauschbrandbacillen (in sauerstofffreier Atmosphäre gezüchtet) haben Ähnlichkeit mit denen der Typhusbacillen: man bemerkt nur einen feuchten Glanz auf der Kartoffelfläche; entnimmt man etwas mit der Platinnadel, so fühlt man eine dicke,

¹ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 636.

² Ähnliche Gebilde („Riesengeisseln“) wurden bei einem „neuen anaëroben Bacillus des malignen Ödems“ von Novy (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 213 ff.; ebenda Taf. I und II mit mikrophotographischen Darstellungen der Gebilde) konstatiert (vergl. auch oben p. 433); ferner fand Malvoz (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 687; schöne Photogramme daselbst Taf. X) ähnliche Formen („cils composés“) bei einem „B. coli, isoliert aus Typhusstuhl“.

³ Kitt, „Rauschbrand“ (in Kolle und Wassermann, Handbuch. Bd. 2. 1903. p. 607).

weiche, sich leicht ablösende Masse, die aus den Organismen besteht (Blücher¹).

Der Rauschbrandbacillus bildet ovale Sporen, welche dicker sind als der Bacillus und dem einen Ende des Bacillus nahe stehen, so dass derselbe ein kolbenförmiges Aussehen bekommt. Die Sporen bilden sich in den künstlichen Kulturen bei Brüttemperatur schneller, bei Zimmertemperatur langsamer. Innerhalb des inficierten Tierkörpers bilden sich Sporen erst dann, wenn 24—48 Stunden nach dem Tode des Tieres verstrichen sind. Im Körper des kranken Tieres sowie in künstlichen Kulturen werden sehr häufig Involutionsformen beobachtet; die Bacillen zeigen hier gewöhnlich mittelständige Auftreibungen, so dass Spindelformen zu Stande kommen.

Die Virulenz der Rauschbrandbacillen bleibt in den Kulturen auf festem Nährboden dauernd erhalten (Kitasato²).

Der Rauschbrandbacillus färbt sich gut mit kalten Farblösungen; bezüglich seines Verhaltens der Gramschen Methode gegenüber vergl. oben p. 178.

Auf Menschen ist eine Übertragung der Infektion noch nicht beobachtet. Rinder, Schafe, Ziegen, Meerschweinchen sind leicht zu infizieren; Pferde, Esel, weisse Ratten zeigen nur vorübergehend lokale Störungen; Schweine, Hunde, Katzen, Kaninchen³, gewöhnliche Ratten, Enten, Hühner, Tauben erscheinen nahezu immun; Mäuse sind wenig empfänglich. Frösche sterben an der Infektion, wenn sie bei 22° C. gehalten werden (Arloing, Cornevin und Thomas).

Die Infektion mit Rauschbrand wird stets nur durch subkutane Applikation veranlasst (wegen der anaëroben Natur des Erregers [cf. p. 431]).

Nach den Untersuchungen von Leclainche und Vallée⁴ sowie von Grassberger und Schattenfroh⁵ bildet der Rauschbrandbacillus — nach den erstgenannten Autoren namentlich ausgesprochen in Martinscher Bouillon⁶ — ein lösliches Gift, welches an sich

¹ Blücher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 503.

² Kitasato. l. c. p. 56.

³ Nach Nocard und Roux (vergl. Leclainche und Vallée. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 596) gelingt es häufig, Kaninchen mit Rauschbrand tödlich zu infizieren.

⁴ Leclainche et Vallée. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 202 ff.

⁵ Grassberger und Schattenfroh, Über das Rauschbrandgift u. s. w. Leipzig und Wien. 1904; Über die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Leipzig und Wien. 1904.

⁶ Ein von L. Martin (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898) zur Erzielung möglichst gifthaltiger Kulturen des Diphtheriebacillus hergestellter Nährboden. Die

schwere Schädigung des Tierkörpers und den Tod hervorzurufen vermag.

Nach Leclainche und Vallée verhalten sich die Sporen des Rauschbrandbacillus, wenn sie in entgiftetem¹ Zustande in den tierischen Organismus eingebracht werden, wie die entgifteten Sporen des Tetanusbacillus (cf. oben p. 424): sie vermochten nicht im Körper auszukeimen und Erkrankung zu veranlassen; wurde jedoch etwas Milchsäure, steriler Sand etc. mit eingebracht, so keimten die Sporen nun (in Analogie zu dem Verhalten der Tetanussporen) aus und veranlassten die Infektion.

Meerschweinchen, Schafe und Rinder können künstlich gegen Rauschbrandgift immunisiert werden (cf. auch oben p. 330). Kitt² fand, dass getrocknetes Rauschbrandfleisch durch 6 stündige Erhitzung im Dampfe von 100° C. in einen zur Immunisierung brauchbaren Impfstoff verwandelt wird.³ Grassberger und Schattenfroh⁴ gelang es, Rinder und Kaninchen (nicht Meerschweinchen) durch Injektionen von Rauschbrandgift gegen dasselbe giftfest zu machen; auf diese Weise gelang den Autoren auch die Herstellung eines antitoxischen Serums. Sie empfehlen Serum-Toxingemische zur Schutzimpfung von Rindern gegen die Rauschbranderkrankung.

Über Differenzierung des Rauschbrandbacillus von dem ihm verwandten Bacillus des malignen Ödems vergl. oben p. 433.

5. Andere anaërobe pathogene Bacillen.

Ausser den vorstehend betrachteten pathogenen anaëroben Bacillenarten (dem Tetanusbacillus, dem Bacillus des malignen Ödems und dem Rauschbrandbacillus) kennt man noch eine Reihe weiterer, in ihren Eigenschaften den genannten Arten mehr oder weniger nahestehender Bacillenarten, von denen einige der wichtigeren hier aufgeführt seien: der *Bac. phlegmones emphysematosae* E. Fraenkel (*Bac. aëro-*

Martinsche Bouillon wird aus Kalbfleisch bereitet (cf. l. c. p. 35) und erhält einen Zusatz von Peptonlösung, welche (l. c. p. 32) aus Schweinemagen bereitet ist.

¹ Zum Zwecke der Entgiftung wurde das Kulturmateriel 2—3 Stunden lang auf 80° C. erhitzt (l. c. p. 216); die so entgifteten Sporen lieferten übrigens wieder giftige Kulturen.

² Kitt. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. No. 18—19.

³ Über Schutzimpfungen gegen den Rauschbrand siehe auch Strebel (6. internat. tierärztl. Congr. Bern 1895. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. p. 39).

⁴ Grassberger und Schattenfroh. l. c.

genes capsulatus Welch und Nuttall), der *Bac. enteritidis sporogenes* E. Klein, der *Bac. botulinus* van Ermengem. Wenn gleich diese Bacillenarten unter einander sowohl wie von den einzelnen oben genannten Arten durch bestimmte, charakteristische Merkmale unterschieden sind und es also keinem Zweifel unterliegen kann, dass wir hier spezifisch differente Arten vor uns haben, so sind andererseits sämtliche, sowohl die erst- wie die letztgenannten Arten durch eine Reihe von gemeinsamen Eigenschaften mit einander verbunden: Sie sind sämtlich obligat anaërob, färben sich nach der Gramschen Methode, haben die Fähigkeit der Sporenbildung, verflüssigen die Gelatine, lösen Albumin, Fibrin, Kasein mit Hülfe eines tryptischen Enzyms, vergären Kohlehydrate unter Bildung von Buttersäure etc. und unter Gasentwicklung. Achalme¹, welcher diese Kennzeichen zusammenstellt, gibt der ganzen Gruppe die Bezeichnung „*Bacilles anaérobies trypto-butyriques*“.

„*Bacillus phlegmones emphysematosae*.“ Der genannte Bacillus wurde von Eugen Fraenkel² in Hamburg 1893 als die Ursache der Gasphegmone (Phlegmone emphysematosa, gangränöses Emphysem, Gasegangrän, Gangrène foudroyante) in einer Reihe von Fällen beim Menschen aufgefunden, nachdem ihn bereits 1884 J. Rosenbach³ in solchen Fällen mikroskopisch gesehen hatte; Rosenbach war aber die Kultivierung des Bacillus nicht gelungen. Nach den Untersuchungen von E. Fraenkel⁴ handelt es sich um einen stets unbeweglichen Bacillus, der nur ausnahmsweise, unter uns noch unbekannten Bedingungen, Sporen bildet, und der nach subkutaner Übertragung auf Meerschweinchen und Sperlinge bei den Tieren progrediente, mit Gasbildung und zunderartigem Zerfall von Unterhaut- und Muskelgewebe sowie freier Ansammlung von Flüssigkeit einhergehende Krankheitsprocesse erzeugt; für Kaninchen ist der Bacillus, den E. Fraenkel auch einfach als „Gasbacillus“ bezeichnet, nicht pathogen.

Schattenfroh und Grassberger⁵ sehen den Bacillus als

¹ Achalme. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 658.

² E. Fraenkel. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. p. 13 ff.

³ J. Rosenbach. Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden. 1884. p. 91 ff.

⁴ Vergl. auch die Publikationen E. Fraenkels: Münch. med. Wochenschr. 1899. p. 1369 ff., speziell dort p. 1421; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 73 ff.

⁵ Schattenfroh und Grassberger. Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 30 und 31; Wien. klin. Wochenschr. 1900. No. 48.

eine pathogene Varietät ihres unbeweglichen Buttersäurebacillus (s. hinten unter „Bakterien der Buttersäuregärung“⁴) bezw. als mit dem letzteren für identisch an; Kamen¹ tritt dieser Meinung bei, E. Fraenkel ihr entgegen.

Der E. Fraenkelsche Bacillus der Gasphegmone ist in einem analogen Krankheitsfalle beim Menschen bereits 1892 von Welch und Nuttall² unter dem Namen „Bacillus aërogenes capsulatus“ beschrieben worden; es kann heute keinem Zweifel unterliegen, dass es sich hier um eine und dieselbe Art handelt.

Experimentell (an Tieren) lassen sich übrigens auch mit anderen Anaerobiën (z. B. mit dem Bacillus des malignen Ödems) entsprechende, mit Gasbildung in den Organen verbundene Krankheitsprocesse hervorrufen, wie E. Fraenkel³ hervorhebt. — Grigorjeff und Ukke⁴ konnten in einem Falle von Typhus, bei welchem sich die inneren Organe mit Gasblasen durchsetzt zeigten, den Bacillus des malignen Ödems aus den Organen gewinnen. Auch Silberschmidt⁵ ist auf Grund beobachteter menschlicher Krankheitsfälle der Ansicht, dass der letztgenannte Bacillus das typische Bild der Gangrène foudroyante zu erzeugen vermag.

Einen eigenbeweglichen, sporenbildenden, für Kaninchen pathogenen, anaeroben Bacillus züchteten aus einem Falle von Gasgangrän 1903 Ghon und Sachs⁶.

In Fällen von Gasgangrän sind gelegentlich auch aerobe bezw. bei Luftzutritt wachsende (fakultativ anaerobe) Bacillen als Erreger gefunden worden, so von Uffenheimer⁷ („Bac. aërogenes aërophilus agilis“), sowie von Legros⁸ („Bacille septique aërobique“); beide Organismen sind Sporenbildner.

„Bacillus enteritidis sporogenes.“ Unter diesem Namen beschrieb (1895) E. Klein⁹ in London einen schwach eigenbeweglichen,

¹ L. Kamen. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 704.

² Welch und Nuttall. Bull. Johns Hopkins hosp. vol. 3. 1892 (ref. Baumgartens bakteriöl. Jahresber. 1892. p. 303). — Siehe auch Welch. Ebenda. vol. 11 (citirt bei E. Fraenkel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. p. 73).

³ E. Fraenkel. l. c. 1902. p. 97.

⁴ Grigorjeff und Ukke. Russische Mitt. 1898. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 25. p. 253.

⁵ W. Silberschmidt. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 464.

⁶ A. Ghon und M. Sachs. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 615.

⁷ A. Uffenheimer. Zieglers Beitr. Bd. 31. 1902. p. 383 ff.

⁸ Legros. Thèse. Paris. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. p. 524.

⁹ E. Klein. Centr. f. Bakt. Bd. 18. 1895. p. 737 ff.

mit zahlreichen Geisseln versehenen Bacillus, den er in den Ausleerungen einer Reihe von Personen gefunden hatte, die nach Milchgenuss mit Vergiftungserscheinungen (Diarrhoe) erkrankt waren; auch in der betreffenden Milch fand sich der Bacillus. Später hat Klein¹ seinen Bacillus in Abwässern, Mist, gedüngter Gartenerde regelmässig gefunden; nach dem Autor ist er aus diesen Materialien leicht durch die Milchkultur zu gewinnen; er veranlasst in diesem Nährboden starke und schnelle Gasentwicklung. Auch Houston² fand den Bacillus häufig im Boden und in Abwässern; Hewlett³ hält ihn für wahrscheinlich ubiquitär; Glynn⁴ findet ihn auch im menschlichen Darmkanal ganz gewöhnlich.

Der genannte Bacillus steht ohne Zweifel dem Bacillus des malignen Ödems sehr nahe. Bei Tieren macht er bei experimenteller Einverleibung ähnliche Erscheinungen wie dieser. Ob er, wie Klein⁵ geneigt ist anzunehmen, als Erreger von Darmkatarrhen beim Menschen fungieren kann, darüber sind die Ansichten der Autoren noch geteilt.

„Bacillus botulinus.“ Siehe hinten in dem Kapitel „Bakterien bei Fleischvergiftungen“.

6. Der Tuberkelbacillus (Bacillus der Säugetiertuberkulose).

Der Erste, welcher durch Einbringung tuberkulösen Materiales experimentell Tuberkulose bei Tieren erzeugte, war Klencke⁶ (1843). Weiterhin kam dann auf Grund planmässiger Experimente Villemin⁷ (1865) dazu, die Tuberkulose mit Sicherheit als Infektions-

¹ E. Klein. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 542 ff.

² Houston. 1898 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 25. p. 774); Journ. of hyg. 1904. p. 177.

³ Hewlett. Transact. of the Jenner inst. of prevent. med. 2. ser. 1899. London. p. 70 ff.

⁴ Glynn. Thompson Yates lab. rep. vol. 3. 1901. p. 150.

⁵ E. Klein. Siehe auch Centr. f. Bakt. I. Bd. 25. 1899. p. 773.

⁶ Untersuchungen und Erfahrungen im Gebiete der Anatomie, Physiologie, Mikrologie, wissenschaftlichen Medicin. Von Prof. H. Klencke. Leipzig, Festsche Verlagsbuchhandlung. 1843. Bd. 1. p. 123. (Citirt nach Waldenburg, Die Tuberkulose, die Lungenschwindsucht und Skrophulose. Berlin [Hirschwald] 1869. p. 198.)

⁷ Villemin. Acad. de méd. Paris. 4 déc. 1865. (Erfolgreiche Impfungen der Tuberkulose von Menschen auf das Kaninchen.)

krankheit anzusprechen. Durch Cohnheim und Salomonsen¹ (1877), welche die Impfung in die vordere Augenkammer (cf. oben p. 313) des Kaninchens (und Meerschweinchens) einführten, wurde an der Hand dieses Infektionsmodus der sichere Nachweis geführt, dass ausschliesslich die Übertragung tuberkulösen Materiales Tuberkulose hervorruft.

War durch die Untersuchungen von Villemin und von Cohnheim der infektiöse Charakter der Tuberkulose auch so gut wie sichergestellt, so sollte es doch R. Koch vorbehalten bleiben, die Ätiologie der Tuberkulose festzustellen.

Durch die Arbeiten R. Kochs² (1882—84) wurde zunächst erwiesen, dass eine bestimmte Art von Bacillen, welche sich durch ein ganz spezifisches Färbungsverhalten von den übrigen bekannten Bakterienarten unterschied, regelmässig und ausschliesslich bei der Tuberkulose gefunden wird, ferner, dass diese Bacillen örtlich und zeitlich allen der Tuberkulose eigentümlichen Veränderungen vorangehen, und dass ihre Anzahl, ihr Erscheinen und Verschwinden in direktem Verhältnis zum Verlauf der Tuberkulose steht.³ Weiter gelang es Koch die für die Tuberkulose spezifischen Bacillen künstlich zu züchten, die Übereinstimmung der von dem verschiedensten Ausgangsmaterialie gewonnenen künstlichen Kulturen darzutun und durch Übertragung der durch beliebig viele Kulturgenerationen hindurchgegangenen Bacillen in den Körper empfänglicher Tiere mit Sicherheit den Nachweis zu führen, dass die Tuberkelbacillen die Ursache der Tuberkulose sind. Aus seinen Gesamtuntersuchungen aber konnte Koch⁴ den stolzen Schluss ziehen, „dass die Tuberkelbacillen nicht bloss eine Ursache der Tuberkulose, sondern die einzige Ursache derselben sind, und dass es ohne Tuberkelbacillen keine Tuberkulose gibt“.

Die Tuberkelbacillen finden sich, wie schon gesagt, bei jedem tuberkulösen Process, mag derselbe nun als miliare Tuberkulose, Lungenschwindsucht⁵ oder Darmphthisis, Tuberkulose einzelner Organe,

¹ Cohnheim und Salomonsen. Schles. Ges. f. vaterl. Kultur. 13. Juli 1877. (Jahresber. p. 222.)

² R. Koch. Vortrag in d. physiolog. Gesellsch. zu Berlin am 24. März 1882. (Berl. klin. Wochenschr. 1882. No. 15); Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884.

³ R. Koch. cf. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 46.

⁴ R. Koch. Ebenda p. 76.

⁵ Die ulceröse Lungenphthisis ist stets eine Mischinfektion, bei der ausser Tuberkelbacillen noch andere Bakterienarten, am häufigsten Streptokokken, beteiligt sind (cf. Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11.

Skrophulose der Drüsen, fungöse Entzündung der Gelenke, Lupus auftreten. Und wie bei der Tuberkulose des Menschen, so finden sich die Tuberkelbacillen auch bei der Tuberkulose der Tiere: bei der Perlucht des Rindes¹, der Tuberkulose des Pferdes, des Schweines², der Ziege, des Schafes, des Affen, Meerschweinchens, Kaninchens etc. „Am sichersten trifft man die Bacillen dort an, wo der tuberkulöse Process im ersten Entstehen oder im raschen Fortschreiten begriffen ist.“³

Bei der Hühner- (Geflügel-) Tuberkulose finden sich Bacillen, die in ihrem Aussehen und in ihrem Verhalten gegen Anilinfarben mit den gewöhnlichen Tuberkelbacillen übereinstimmen, und die von Koch zunächst mit den letzteren für identisch angesehen wurden. Es haben sich jedoch späterhin (Maffucci, Koch) Unterschiede zwischen den Hühnertuberkulosebacillen und den Bacillen der Säugtiertuberkulose ergeben, die namentlich in dem Aussehen der künst-

1892. p. 444; Cornet. Wiener med. Wochenschr. 1892. No. 19—20; Petruschky. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 14). Die bei der Phthisis die Tuberkulose complicierende sekundäre Streptokokkeninfektion kann zu einer Überschwemmung des gesamten Organismus mit Streptokokken, zu einer richtigen Septicaemie, führen. Koch bezeichnet (cf. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 317) die Kurve des hektischen Fiebers als „Streptokokkenkurve“. — Ortner (Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. Wien 1893. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 15. p. 490) findet bei Lungentuberkulose neben dem Tuberkelbacillus meist einen Kokkus, der in seiner Form alle Variationen vom typischen Streptococcus pyogenes bis zum typischen Diplococcus pneumoniae zeigt, und den er „Micrococcus pneumoniae“ nennt. — Über die bakteriellen Verhältnisse der Mischinfektion bei der Lungentuberkulose siehe auch R. Pfeiffer (Bericht über d. Kongr. z. Bekämpfung der Tub. als Volkskrankh. Berlin. 1899. p. 195 ff.) sowie Sata (Zieglers Beiträge. 3. Suppl.-Heft. 1899). — In einer umfangreichen Studie hat sich Artault (Arch. de parasitol. t. 1. 1898. p. 217) mit der Flora und Fauna (Bakterien, Pilze, Protozoen etc.) der tuberkulösen Lungenkavernen beschäftigt. Das Material betrifft 21 Obduktionsfälle. — Baumgarten (Baumg. Jahresber. 1899. p. 463. Anm.) übrigens will den Ausdruck „Mischinfektion“ bei der ulcerösen Lungenphthise nicht angewendet wissen: „Der entscheidende Faktor, der die Lungentuberkulose zur ‚Phthise‘ macht, ist der destruirende Einfluss des Tuberkelbacillus.“

¹ Wie Kitasato (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 483) mitteilt, sind die einheimischen Rinder in Japan für die tuberkulöse Infektion fast nicht empfänglich, wohl aber importierte Tiere und Mischrassen.

² Die Schweinetuberkulose beruht in den meisten Fällen auf Infektion durch Fütterung; vergl. Ostertag (Zeitschr. f. Fleisch- und Milch-Hyg. Jahrg. 4. — ref. Hyg. Rundschau. 1894. p. 178), Deetz (Festschr. für Orth. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. p. 119).

³ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 17.

lichen Kulturen hervortreten; und Koch¹ hat demnach die Ansicht ausgesprochen, dass die Bacillen der Hühnertuberkulose eine für sich bestehende, aber den echten Tuberkelbacillen (den Bacillen der Säugetiertuberkulose) sehr nahe verwandte Art darstellen.² Wir werden die Bacillen der Geflügeltuberkulose zum Gegenstande einer besonderen Betrachtung machen.

Auch bei Kaltblütern hat man tuberkulöse Erkrankungen beobachtet, die durch Bacillen veranlasst sind, welche den Tuberkelbacillen der Warmblüter zwar verwandt sind, in ihren Eigenschaften aber wesentlich von ihnen abweichen; auch diese werden wir besonders betrachten.

Was die Tuberkulose der Säugetiere angeht, so ist in den letzten Jahren die Frage besonders diskutiert worden, ob für die menschliche Tuberkulose und diejenige des Rindes ein einheitlicher Krankheitserreger in Frage kommt, oder ob hier von einander verschiedene Erreger anzunehmen sind. R. Koch war bei seinen grundlegenden Studien dazu gekommen, einen einheitlichen Erreger, den Bacillus der Säugetiertuberkulose, anzunehmen. Nun wurde aber in den Jahren 1896/97 von Th. Smith³ darauf hingewiesen, dass die bei der Tuberkulose (Perlsucht) des Rindes sich findenden Tuberkelbacillen kürzer und weniger gekrümmt seien als die menschlichen Tuberkelbacillen; und 1898 stellte Th. Smith⁴ zwei Varietäten auf: den Rinderbacillus und den Sputumbacillus; der Rinderbacillus zeichne sich vor dem Sputumbacillus durch unveränderlich kurze, gerade Form der Stäbchen sowie durch grössere Resistenz dieser Form gegenüber den modificierenden Einflüssen der Nährböden aus; er sei ferner resistenter gegen künstliche Kultivierung und viel stärker pathogen für Kaninchen, Meerschweinchen und Rindvieh als der Sputumbacillus (der Bacillus der menschlichen Tuberkulose); Smith war nach den bisherigen Erfahrungen zu der Annahme geneigt, dass der Sputumbacillus unfähig sei, in dem Körper des Rindes Fuss zu fassen, dass

¹ R. Koch. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1890. Verhandlungen. Bd. 1. p. 39.

² Hier sei bemerkt, dass v. Behring (Berl. tierärztl. Wochenschr. 1902. No. 47. — ref. Baumgartens Jahresber. 1902. p. 468) dafür eintritt, dass die Bacillen der Geflügel- und der Säugetiertuberkulose einer und derselben Art zugehören.

³ Th. Smith. Med. Record. 1896. (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 20. p. 190); Bureau of animal industry. 12. and 13. rep. Washington. 1897. p. 158.

⁴ Th. Smith. Journ. of exper. med. vol. 3. 1898. p. 497 ff.

dagegen der Rinderbacillus in Folge seiner grösseren pathogenen Kraft auf den Menschen überzugehen vermöge.

Die allgemeine Aufmerksamkeit wurde indes auf das genannte Gebiet erst gelenkt durch den Vortrag von R. Koch¹ auf dem britischen Tuberkulosekongress in London im Juli 1901. Koch berichtete über gemeinsam mit Schütz² angestellte Versuche: Junge Rinder, auf die verschiedenste Weise mit vom Menschen stammenden Tuberkelbacillen (in Form von tuberkulösem Sputum und von künstlichen Rein-kulturen) behandelt (subkutan, intraperitoneal, intravenös, durch Fütterung, durch Inhalation), wurden nicht tuberkulös; im Gegensatz dazu bekamen Tiere, welche mit Perlsuchtmaterial infiziert wurden, Tuberkulose (Perlsucht). Schweine, welche mit Bacillen vom Menschen gefüttert wurden, blieben gesund³; die mit Perlsuchtbacillen gefütterten erkrankten tuberkulös. Esel, Schafe, Ziegen, intravenös behandelt, zeigten dieselben Unterschiede in der Empfänglichkeit. Unter Bezugnahme auf die im Wesentlichen zu denselben Ergebnissen gelangten Versuche von Smith und einigen anderen Autoren⁴ zog Koch aus den vorliegenden Erfahrungen den Schluss, dass die menschliche Tuberkulose auf das Rind nicht zu übertragen sei, und dass sie von der Rindertuberkulose ätiologisch verschieden sei. Koch⁵ führte ferner an, dass beim Menschen primäre Darmtuberkulose ausserordentlich selten sei; da nun namentlich der kindliche Darm dem Angriffe der Perlsuchtbacillen (durch Milch u.s.w. eingeführt⁶) sehr häufig ausgesetzt sei, so müsse aus der Seltenheit der primären Darmtuberkulose der Schluss gezogen werden, dass die Einführung des Perlsuchtbacillus für den Menschen keine wesentliche Gefahr bedeute. Koch hielt hiernach Massregeln, die sich gegen die Infektion des Menschen durch Milch, Butter, Fleisch perlsüchtiger Rinder richten, nicht für an-

¹ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 549 ff.

² Schütz. Vergl. auch Plenarversammlung d. Techn. Deput. f. d. Veterinärwesen. Febr. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 29. p. 1009.

³ In den Versuchen von M. P. Ravenel (The Univ. of Penna. med. bull. Sept. 1901. Sep.-Abdr. p. 8, 18) gingen Schweine auch nach Verfütterung des vom Menschen stammenden Tuberkelbacillus an generalisierter Tuberkulose zu Grunde.

⁴ Über die geschichtliche Entwicklung der in Rede stehenden wissenschaftlichen Frage siehe die Literaturzusammenstellung von v. Székely (Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 32. 1902. p. 167 ff.; ebenda Bd. 34. 1903. p. 161 ff.).

⁵ R. Koch. l. c. p. 552.

⁶ Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen in Milch, Butter etc. siehe weiter unten.

gezeigt. Der letzteren Ansicht gab Koch¹ auch in einer weiteren Publikation Ausdruck.

Dem gegenüber hat Arloing² darauf aufmerksam gemacht, dass, nach stattgehabter tuberkulöser Infektion vom Darne aus, Veränderungen am Darne bei der Sektion völlig vermisst werden können: die Tuberkelbacillen können durch die Schleimbaut in den Organismus eindringen, ohne Spuren in derselben zu hinterlassen.³ Die Seltenheit primärer Darmtuberkulose würde hiernach nicht ohne Weiteres für eine Seltenheit der Infektion vom Darne aus sprechen. Andererseits vertritt namentlich A. Heller⁴ den Standpunkt, dass die primäre Darmtuberkulose, namentlich im Kindesalter, durchaus nichts Seltenes⁵ sei; er hält deshalb hygienische Massregeln bezüglich der durch Kuhmilch dem Menschen drohenden Gefahren durchaus für notwendig, Schlossmann⁶ schliesst sich nach seinen Erfahrungen dem Standpunkt Kochs an.

Nach den oben mitgeteilten Feststellungen von Th. Smith sowie von Koch darf es als wahrscheinlich angesehen werden, dass wir den Erreger der menschlichen Tuberkulose von dem der Rindertuberkulose im Allgemeinen zu trennen haben. Allerdings wird diese Ansicht nicht von allen Autoren geteilt:

¹ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 857 ff.

² Arloing. Revue de la tub. t. 8. 1901. No. 3 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 31. p. 255); Soc. de biol. 4 avril 1903 (Or.-Ber. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. p. 515).

³ Vergl. auch die Fütterungsversuche am Affen von Cipollina (Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 163. Arbeit aus dem Institut von Maragliano in Genua), sowie von de Haan (Fortschr. d. Veterinärhyg. 1903; Virch. Arch. Bd. 174. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. p. 118 und 708).

⁴ A. Heller. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 609 ff.; Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 517 ff.

⁵ Heller (siehe Wagener. Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 2095 ff.) sah bei den 600 ersten Sektionen des Jahres 1903, die im pathol. Institut zu Kiel ausgeführt wurden, und von denen 76 Kinder zwischen 1 und 15 Jahren betrafen, 25 Mal primäre Darmtuberkulose; 16 von den letzteren Fällen betrafen Kinder. — Councilman, Mallory und Pearce („Diphtheria“. Boston, Mass. 1901. p. 10) sahen bei 220 Diphtheriesektionsfällen 35 Mal tuberkulöse Veränderungen; in 13 unter diesen handelte es sich um primäre Darmtuberkulose. — Auch Tjaden (Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Bd. 34. 1902. p. 366 ff.) kommt auf Grund des vorliegenden Materials zu dem Schlusse, dass die primäre Tuberkulose des Darms nicht so selten sei, wie Koch annimmt.

⁶ Schlossmann. Vers. Deutscher Naturf. u. Ärzte. Karlsbad 1902. — Or.-Ber. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 32. p. 644.

Behring¹, Römer², Karlinski³ treten für die ätiologische Einheit der menschlichen und der Rindertuberkulose ein. Unzweifelhaft ist es, dass die Erreger einander mindestens sehr nahe verwandt sind; dies geht u. a. aus der weiterhin zu besprechenden Tatsache hervor, dass durch Behandlung von Rindern mit menschlichen Tuberkelbacillen Immunität gegen Rindertuberkulose hervorgerufen wird.

Was die Frage angeht, wie es sich mit der Empfänglichkeit des Rindes für menschliches Tuberkulosematerial verhält, so kann es nach dem oben Mitgeteilten ebenso keinem Zweifel unterliegen, dass solches Material, in den Körper des Rindes gebracht, dort gewöhnlich keine wesentlichen Schädigungen bewirkt. Dies gilt jedoch nicht ausnahmslos. Durch Arloing⁴, de Jong⁵, H. Kossel, Weber und Heuss⁶, Fibiger und Jensen⁷, Dammann⁸ sind Fälle bekannt gegeben worden, in denen durch Übertragung vom Menschen stammenden Tuberkulosematerials⁹ in den Körper des Rindes progrediente bzw. tödliche Tuberkulose beim Rinde erzeugt wurde.

Die andere, hier aufzuwerfende Frage, ob der Mensch für die Rindertuberkulose empfänglich ist, ist folgendermassen zu beantworten: Eine grössere Reihe von Fällen sind in der Literatur verzeichnet, in denen Menschen, denen zufällig perlsüchtiges Material in Hautverletzungen gelangte, Haut- bzw. Lymphdrüsentuberkulose acquirierten.¹⁰ Eine gewisse Empfänglichkeit des Menschen für den

¹ v. Behring. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1902. No. 47. (ref. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1902. p. 468.)

² Römer. Habilitationsschrift. Marburg. 1903.

³ Karlinski. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 8. 1904.

⁴ Arloing. Revue de la tuberculose. t. 8. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 31. p. 255.

⁵ de Jong. 1902. — Referat Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 608.

⁶ H. Kossel, Weber und Heuss. Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 656; Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. 1. Heft. 1904. p. 1 ff.

⁷ Fibiger und Jensen. Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 172.

⁸ Dammann. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1904. No. 53.

⁹ In dem Falle von de Jong handelte es sich um Lungentuberkulose einer Bäuerin, in dem von Dammann um Peritonealtuberkulose einer 25jähr. Frau; Kossel sowie Fibiger und Jensen experimentierten mit tuberkulösem Material von Kindern (die 4 hier in Frage kommenden Kulturstämme Kossels stammten von 2 Fällen primärer Tuberkulose der Verdauungsorgane und 2 Fällen von Miliartuberkulose; die 4 Stämme von F. und J. von 4 Fällen mit Tuberkulose der Verdauungsorgane).

¹⁰ Vergl. Ravenel. Philadelph. med. journ. July 21. 1900; Ostertag. Zeitschr. f. diät. und phys. Ther. Bd. 5. 1901. p. 487; A. Heller. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 610; P. Krause. Ebenda. 1902. p. 1035 ff;

Erreger der Rindertuberkulose ist also ohne Zweifel vorhanden. Auf der anderen Seite haben gelegentliche, in Königsberg angestellte bacterio-therapeutische Versuche, von denen Baumgarten¹ berichtet (an malignen Geschwülsten leidenden Personen wurden Perlsuchtbacillen subkutan injiziert), Erkrankung an Tuberkulose nicht im Gefolge gehabt. Auch der Selbstversuch, über den F. Klemperer² kürzlich berichtet hat — der Autor spritzte sich subkutan Perlsuchtbacillenmaterial (zerriebene Milz und Drüsen des 3—4 Wochen nach Impfung mit Rindermaterial getöteten Meerschweinchens) ein —, hatte keine Erkrankung zur Folge.

Darf man hiernach eine individuell wechselnde Empfänglichkeit des Menschen für den Bacillus der Rindertuberkulose annehmen, so könnten die oben (p. 446) referierten Fälle, in denen Rinder durch vom Menschen stammendes Material tödlich infiziert wurden, so gedeutet werden, dass die Menschen, von denen das Material stammte, an Infektion mit Rindertuberkulose erkrankt bzw. daran zu Grunde gegangen waren. Träfe diese letztere Annahme nicht zu, so bliebe zur Verständlichmachung der genannten Fälle nichts anderes übrig, als beim Rinde eine individuell wechselnde Empfänglichkeit für den Bacillus der Menschentuberkulose anzunehmen. Für die erstere Annahme würde jedoch z. B. die Beobachtung von Th. Smith³ sprechen, welcher aus tuberkulösen Mesenterialdrüsen von Kindern Bacillenstämme züchtete, von denen seiner Ansicht nach die einen den Typus der Menschentuberkulose, die anderen den der Rindertuberkulose darboten (vergl. oben p. 443).

Nach Allem darf man annehmen, dass vom Rinde stammendes Tuberkulosematerial unter Umständen im Stande ist, im Organismus des Menschen schwere tuberkulöse Prozesse hervorzurufen.

Ein Zusammenhang der Häufigkeit der Perlsucht der Rinder und der Tuberkulose des Menschen bzw. eine allgemeine ätiologische Abhängigkeit der letzteren von der ersteren scheint nicht zu bestehen. Wenigstens lassen die Aufstellungen von Biedert⁴ über die Ver-

Lassar. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 716 ff. und Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 711; Troje. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 190 ff.; Wilhelmi. Schweiz. Arch. f. Tierhkl. 1903 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. p. 628). In dem letztetiirten Falle entwickelte sich Gelenktuberkulose, welche zur Exartikulation des befallenen Fingers Veranlassung gab.

¹ v. Baumgarten. Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 35.

² F. Klemperer. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56. 1905.

³ Th. Smith. Transact. assoc. of Amer. phys. vol. 18. 1903. — Autorreferat Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 35. p. 170 ff.

⁴ Ph. und E. Biedert. Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 47.

hältnisse in Bayern einen solchen Zusammenhang durchaus vermissen. Auch für Japan liegt nach den Ausführungen von Kitasato¹ und von Shiga² die Möglichkeit nicht vor, die Tuberkulose des Rindes für die dort sehr verbreitete menschliche Tuberkulose verantwortlich zu machen.

Soviel von den Beziehungen der Menschen- und Rindertuberkulose zu einander. In den folgenden Seiten sprechen wir von dem Säugertuberkelbacillus schlechthin, da der gegenwärtige Stand der Wissenschaft eine nach jeder Richtung hin getrennte Behandlung des Menschen- und des Rinderbacillus noch nicht gestattet; eine solche bleibt eventuell der Zukunft vorbehalten.

Koch hatte die Ansicht ausgesprochen, dass bei der Entstehung der Tuberkel im Gewebe hauptsächlich Wanderzellen beteiligt seien, die die Verschleppung der Bacillen von einem Orte zum anderen bewirkten. Durch den Reiz, welchen der Bacillus auf die Zelle ausübt, wird die letztere bald unfähig, ihre Wanderung weiter fortzusetzen. Es entsteht aus ihr eine epithelioiden Zelle und daraus dann die tuberkulöse Riesenzelle. Damit ist das Centrum für den Tuberkel geschaffen. Baumgarten³ ist nach seinen Untersuchungen zu der Überzeugung gelangt, dass bei der ersten Entstehung des Tuberkels die fixen Gewebszellen, namentlich die Bindegewebszellen, wesentlich mitbeteiligt sind. Aus ihnen werden durch Karyokinese junge Zellen neugebildet, welche epithelioiden Charakter haben. Die Bacillen brauchen nicht durch Wanderzellen verschleppt zu werden, sondern es genügt zur Weitertransportierung der Bacillen (welche ohne Eigenbewegung sind) der Saftstrom in Verbindung mit der Wachstumsbewegung der Tuberkelbacillen. Der histologische Befund bei der Tuberkelbildung ist übrigens ein ganz verschiedener je nach der Art des die Infektion bewirkenden Materials und je nach dem Ort, an dem sich der Tuberkel entwickelt. Die bei der Tuberkelbildung auf die Neubildung von Zellen stets folgende centrale Verkäsung ist als Nekrose der Zellsubstanz (Weigerts Koagulationsnekrose⁴) aufzufassen, die durch den deletären Einfluss der Bacillen zu Stande kommt. Die tuberkulösen Riesenzellen (vergl. das typische Bild Taf. VIII, Fig. 46), welche sich bekanntlich durch randständige Kerne auszeichnen,

¹ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 482, 483.

² Shiga. Ebenda. Bd. 47. 1904. p. 209 ff.

³ Baumgarten. cf. Lehrbuch der pathol. Mykologie. Bd. 2. 1890. p. 555 ff.

⁴ Vergl. C. Weigert. Deutsche med. Wochenschr. 1885. p. 747 ff.

sind nach Weigerts Ermittlungen partiell (central) verkäste (nekrotisch gewordene) Zellen. — Bezüglich der Frage der Art und Weise der Entstehung des Tuberkels sei im Übrigen auf die Arbeit von Herxheimer¹ verwiesen.

Die Tuberkelbacillen sind feine Stäbchen von 1,6 bis 3,5 μ Länge, welche übrigens bei der Färbung mit Methylenblau dünner, mit Gentianaviolett oder Fuchsin gefärbt dicker erscheinen und häufig eine Gliederung (ungefärbte Stellen im gefärbten Bacillus) erkennen lassen. Sie sind gewöhnlich nicht ganz gerade gestreckt, sondern zeigen leichte Biegungen und Krümmungen. Oben (p. 443) wurden bereits die Ermittlungen von Th. Smith citiert betreffend Formunterschiede zwischen den Bacillen der Menschen- und denen der Rindertuberkulose. Die vorstehende Beschreibung gilt danach für den Menschenbacillus. Nach H. Kossel, Weber und Heuss² sind in frischen Kulturen die Bacillen der Menschentuberkulose schlanker, die der Rindertuberkulose dicker und plumper.

Die Tuberkelbacillen liegen im Gewebe meist einzeln. In künstlichen Kulturen und auch dort, wo sie im Tierkörper sich unbeeinflusst von lebenden Zellen entwickeln können (in vollständig abgestorbenem Gewebe) kommt es zur Bildung typisch gestalteter Gruppierungen der Bacillen. Man sieht dann bei schwachen Vergrößerungen besonders S-förmig geschwungene, in der Mitte spindelförmig verdickte, an den Enden zugespitzte Figuren, welche aus zusammengelagerten Bacillen gebildet sind.

Von einer Reihe von Autoren ist über Zweigbildung bei dem Tuberkelbacillus berichtet worden. Siehe über diese Frage oben p. 25 (dort finden sich auch die Literaturangaben). Auch über Actinomyces- (Strahlenpilz-) ähnliche Formen des Tuberkuloseerregers, die unter gewissen Umständen zur Ausbildung kommen sollen, ist von einer Reihe von Autoren³ berichtet worden.

Eigenbeweglichkeit besitzt der Tuberkelbacillus nicht.

¹ G. Herxheimer. Zieglers Beitr. Bd. 33. 1903. p. 363 ff.; die Arbeit behandelt die Frage an der Hand von Tierversuchen, die die Entstehung des Tuberkels in der Lunge betreffen. Dasselbst auch die Literatur.

² H. Kossel, Weber und Heuss. Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. 1. Heft. 1904. p. 10.

³ Die ersten Veröffentlichungen stammen von V. Babes und Levaditi (Comptes rendus. Acad. des sc. 5 avril 1897) und von Friedrich (Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 653 ff.). Siehe ferner O. Schulze (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 153 ff.); Baumgarten (Baumg. Jahresber. 1899. p. 433); Hölscher (Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1484).

Die Tuberkelbacillen wachsen, wie Koch fand, vortrefflich auf erstarrtem Blutserum, welches man sich in der oben (p. 205 ff.) beschriebenen Weise präpariert. Die Kultivierung der Tuberkelbacillen direkt aus dem erkrankten Organismus ist eine verhältnismässig schwierige Aufgabe. „Am sichersten gelingen die Reinkulturen, wenn zur Aussaat ein bacillenreicher Tuberkel oder ebensolche Substanz aus dem Innern von noch wenig verkästen Lymphdrüsen eines getöteten tuberkulösen Meerschweinchens genommen wird.“¹ Damit die Kultur aber glückt, ist die Vermeidung irgend welcher Verunreinigungen durchaus notwendig. Die Sektion des Kadavers, aus dem das Material entnommen werden soll, muss möglichst bald nach dem Tode vorgenommen werden. Die Haut wird, nach äusserlicher Durchfeuchtung mit Sublimatlösung, mit ausgeglühter, noch heisser Schere durchschnitten; es werden darauf mit anderen durch Ausglühen sterilisierten Instrumenten die tuberkulösen Organe blossgelegt und mit wiederum neuen sterilen Instrumenten einzelne Tuberkelknötchen herauspräpariert. Nachdem ein solches Tuberkelknötchen zwischen sterilen Skalpellen zerdrückt ist, wird die zerdrückte Masse mit starkem Platindraht auf das Blutserum ausgestrichen oder vielmehr in die Oberfläche desselben eingerieben. Solcher Röhrchen werden immer gleich eine grössere Anzahl inficiert, weil das eine oder das andere derselben durch fremde Keime, welche trotz aller Vorsicht sich eingeschlichen haben könnten, eventuell verloren sein könnte. Derartige Verunreinigungen wachsen stets schneller als die Tuberkelbacillen; und es ist demnach behufs der Anlegung einer künstlichen Kultur von Tuberkelbacillen aus dem Tierkörper stets durchaus notwendig, von einer bereits bestehenden (natürlichen) Reinkultur auszugehen und dieselbe ohne Verunreinigungen auf den sterilen Nährboden zu übertragen.

Die in der beschriebenen Weise beimpften Blutserumröhrchen werden dann (wie wir bereits oben p. 257 auseinandergesetzt haben) mit frisch abgebranntem Wattepfropf verschlossen; über die Öffnung des Röhrchens wird eine (zunächst 30 Minuten in siedendem Wasser oder im Dampftopf und dann stundenlang in Sublimatlösung gehaltene) Gummikappe gezogen, welche einen luftdichten Abschluss bewirkt und den Nährboden bei dem nun folgenden Aufenthalte im Brutschrank vor Verdunstung und Austrocknung bewahrt.

Die Tuberkelbacillen gedeihen unter 29° C. nicht; ebenso wachsen sie nicht mehr bei 42° C. Das Optimum der Temperatur liegt bei 37—38° C. Bei der letzteren Temperatur erscheinen auf dem

¹ Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 49.

Blutserum mikroskopisch bereits nach 5—6, makroskopisch erst nach 10—15 Tagen kleine, trockene, weisse, der Oberfläche des erstarrten Serums lose aufliegende Schüppchen von starrer, brüchiger Konsistenz, welche ganz aus aneinander klebenden Bacillen bestehen. Ist die Kultur aus vereinzelt Keimen hervorgegangen, so zeigen die Kolonien, bei schwacher Vergrößerung betrachtet, die oben (p. 449) erwähnte S-förmige, spindelartige Gestalt. Das Blutserum wird nicht verflüssigt. Als Blutserum eignet sich zur Kultur am besten solches vom Hammel, Rind oder Kalb.

Das Blutserum, namentlich auch ein mit etwa 4% Glycerin versetztes (vergl. weiter unten), stellt heute noch den bevorzugten Nährboden dar für den Fall, dass es sich darum handelt, den Tuberkelbacillus aus dem erkrankten Organismus in Reinkultur zu gewinnen (vergl. auch p. 453). Liegt bereits eine künstliche Reinkultur vor, so gelingt die weitere Übertragung derselben ohne Schwierigkeit auf den verschiedensten Nährböden. Allerdings sind gewöhnliche Nährbouillon sowie Agar hierfür weniger geeignet. Die Tuberkelbacillen lassen sich zwar auch auf diesen Nährböden zum Wachstum bringen, aber das Wachstum ist hier gewöhnlich ein recht dürftiges.

Nocard und Roux¹ haben gefunden, dass ein Zusatz von 6—5% Glycerin² zu Bouillon und zu Agar dieselben viel geeigneter zum Nährboden für Tuberkelbacillen macht, als sie es ohne diesen Zusatz sind. Auf der Oberfläche von Glycerin-Agar bildet der Tuberkelbacillus voluminöse warzenförmige weisse Wucherungen (vergl. das Photogramm Taf. VIII, Fig. 47). Bezüglich der Kultivierung auf dem letztgenannten Nährboden sind selbstverständlich dieselben Vorsichtsmassregeln zu beobachten (luftdichter Abschluss des Röhrchens etc.), wie sie oben für die Kultur auf Blutserum angegeben sind (vergl. auch p. 257). Zur Herstellung des Glycerin-Agar für die Zwecke der Tuberkelbacillenkultur hat Hesse³ (in ähnlicher Weise wie zur Kultivierung von Wasserbakterien; cf. oben p. 272) die Verwendung von Nährstoff Heyden empfohlen.⁴

¹ Nocard et Roux. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1887. No. 1.

² Nach den Untersuchungen von Hammerschlag (Centralbl. f. klin. Med. 1891. No. 1. p. 15) brauchen die Tuberkelbacillen Kohlehydrate oder Glycerin notwendig zum Wachstum.

³ W. Hesse. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 505.

⁴ Die von Hesse beobachtete schnelle Vermehrung der Tuberkelbacillen in Teilchen tuberkulösen Sputums, welches auf den genannten Nährboden ausgestrichen ist, konnte von Ficker (Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 508) darauf zurückgeführt werden, dass hier der ausgestrichene Schleim

Auf Glycerin-Bouillon, wie überhaupt auf flüssigen Nährböden, entwickelt sich der Tuberkelbacillus — seinem starken Sauerstoffbedürfnis entsprechend — nur oberflächlich: es bilden sich dicke faltige Häute, die auf der Oberfläche des Nährbodens schwimmen. Nach Aronson¹ gelingt die Züchtung im Innern des flüssigen Nährbodens, wenn man denselben permanent mit Sauerstoff durchlüftet; der Tuberkelbacillus wächst dann in Glycerin-Bouillon in Form von kleinen, warzenförmigen, am Boden des Kulturgefäßes haftenden Gebilden. Bonhoff² hat gefunden, dass sich zur Kultur der Tuberkelbacillen ganz besonders eine aus gesunder Kalbslunge hergestellte, mit 4% Glycerin versetzte Bouillon eignet.

Über die Frage des Wachstums des Tuberkelbacillus in Milch liegen Untersuchungen von E. Klein³ vor; hiernach findet in sterilisierter Milch rasches Wachstum statt.

Dorset⁴ hat aus Ei hergestellten Nährboden zur Kultivierung des Tuberkelbacillus empfohlen, Ficker⁵ saure Gehirnnährböden (Glycerin-Agar bezw. -Serum mit Hirnkolatur). Marpmann⁶ beobachtete üppiges Wachstum des Bacillus auf wässrigem Brei von Rohlecithin (hergestellt aus Ochsenhirn).

Pawlowsky⁷ gelang es die Tuberkelbacillen auch auf der Kartoffel zu kultivieren. Später hat Sander⁸ die Kultivierung der Tuberkelbacillen auf pflanzlichen Nährböden überhaupt zum Gegenstande eingehender Studien gemacht. Sander fand, dass auf einer ganzen Reihe derartiger Nährböden die Züchtung der Tuberkelbacillen leicht gelingt, dass aber ihre Virulenz dabei stets geschädigt wird.⁹ Ausserordentlich üppig wachsen nach den Ermittlungen des Autors die Tuberkelbacillen auf einer (sauren) mit 4%

an sich als Nährboden wirkt bezw. die Wachstumsförderung veranlasst. Zu demselben Ergebnis kam P. Römer (ebenda p. 705 ff.).

¹ Aronson. Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 18. p. 426. Anm.

² Bonhoff. Hyg. Rundschau. 1892. No. 23.

³ E. Klein. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 112; Journ. of hyg. vol. 1. 1901. p. 78 ff.

⁴ Dorset. Bureau of animal industry. 18. rep. Washington. 1902. p. 574.

⁵ M. Ficker. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 592 ff.

⁶ Marpmann. Centr. f. Bakt. Bd. 22. 1897. p. 583.

⁷ Pawlowsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. No. 6.

⁸ Sander. Arch. f. Hyg. Bd. 16. 1893.

⁹ Nach W. Hoffmann (Hyg. Rundschau. 1904. p. 312) ist die Abschwächung auf der Glycerin-Kartoffel nicht stärker als auf Glycerin-Agar.

Glycerin versetzten Kartoffelbrühe.¹ Auf der Glycerin-Kartoffel gelang übrigens Krompacher und Zimmermann² die Züchtung des Tuberkelbacillus unmittelbar aus dem erkrankten menschlichen Körper in einer grossen Reihe von Fällen. (Die Kartoffeln werden in der Weise präpariert, dass zunächst Kartoffelkeile hergestellt werden [cf. oben p. 210], die dann in 5proc. Glycerinwasser eingeweicht und darauf in die Reagensgläser [wie oben beschrieben] eingebracht werden; vor dem Sterilisieren wird noch etwas Glycerinwasser in die Röhren gegeben.) Auch W. Hoffmann³ tritt für die Brauchbarkeit der Glycerin-Kartoffel zur Isolierung des Tuberkelbacillus aus dem Organismus ein.

Auch auf eiweissfreien Nährböden (cf. oben p. 213 ff.) gedeihen die Tuberkelbacillen: nur müssen derartige Nährböden einen gewissen Gehalt an Glycerin besitzen, um für den Tuberkelbacillus tauglich zu sein.⁴

Koch hat eine Methode angegeben, die Tuberkelbacillen direkt aus phthisischem Sputum zu kultivieren.⁵ Da das Sputum stets noch andere Bakterien enthält, so kommt Alles darauf an, diese letzteren möglichst zu entfernen. Koch lässt zu diesem Zwecke den

¹ 100 g zerriebene Kartoffel werden mit 300 cem Wasser versetzt und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Aus dem Gemische werden (durch ein Sehtuch hindurch) 300 cem Kartoffelsaft ausgepresst; der letztere wird 1 Stunde lang auf dem Wasserbad gekocht, darauf filtriert, mit 4% Glycerin versetzt, sterilisiert und ist dann zum Gebrauche fertig.

² Krompacher und Zimmermann. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 605.

³ W. Hoffmann. Hyg. Rundschau. 1905. p. 433. — Der Autor verwendet „10proc. Glycerin-Kartoffeln“.

⁴ cf. W. Kühne. Zeitschr. f. Biol. Bd. 30. 1893. p. 250; Proskauer und Beck. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894; C. Fraenkel (vergl. oben p. 215).

⁵ Durch Kitasato publiciert (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892. p. 441 ff.). — Bei dieser Gelegenheit fand Kitasato, dass die in phthisischem Sputum vorhandenen Tuberkelbacillen gewöhnlich zum grössten Teile abgestorben sind, wenn sie sich auch noch in normaler Weise färben lassen. Es zeigte sich nämlich, dass solche Stellen des festen Nährbodens, die zwar beimpft worden waren, aber dauernd steril blieben, auch nach Monaten noch normal färbbare Tuberkelbacillen enthielten. Bacillenmaterial von solchen Stellen vermochte auch Tiere nicht zu inficieren (l. c. p. 443). — Vergl. hierzu auch Römer (Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 707), der die Kitasatoschen Ermittlungen bestätigt. — Spengler (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 91, 92) behauptet auf Grund positiver Ergebnisse der angestellten Tierimpfungen, dass alle normal färbbaren Tuberkelbacillen des Sputums lebens- und entwicklungsfähig sind. Auch W. Hesse (Ebenda. Bd. 31. 1899. p. 504) hat sich gegen Kitasato ausgesprochen.

Kranken nach sorgfältiger Reinigung der Mundhöhle in ein sterilisiertes Petrisches Schälchen aushusten. Die ausgehustete Schleimflocke wird dann in oft erneuertem sterilisierten Wasser ausgewaschen; und es wird nun — nach geschעהener mikroskopischer Prüfung — ein mit sterilisierten Instrumenten aus der Mitte der Flocke entnommenes Partikelchen auf Glycerin-Agar oder Blutserum ausgestrichen. Die Kulturröhrchen kommen nach luftdichtem Abschluss (p. 450) in den Brutschrank. Gelingt der Versuch, so entwickeln sich binnen 2 Wochen Kolonien von Tuberkelbacillen auf der Oberfläche des Nährbodens, welche zunächst gewisse Differenzen von den Kolonien, welche bei der Kultivierung der Tuberkelbacillen aus dem Tierkörper entstehen, darbieten: die Kolonien stellen kreisrunde, rein weisse, feucht glänzende, glatte, undurchsichtige Flecken dar. Später verwischen sich die Differenzen in dem Aussehen der so erhaltenen Kolonien von dem der aus dem Tierkörper gezüchteten.

Ein anderes Verfahren, Tuberkelbacillen direkt aus Sputum zu kultivieren, hat Pastor¹ angegeben. Das möglichst ohne Verunreinigungen (wie oben bei dem Kochschen Verfahren) gewonnene, in sterilisiertem Wasser abgespülte Sputum wird durch Schütteln in sterilisiertem Wasser zu einer feinen Suspension aufgeschwemmt; die Aufschwemmung wird in geschmolzener Nährgelatine verteilt, und die letztere wird zur Platte ausgegossen. Nach 3—4 Tage langem Stehen bei Zimmertemperatur werden auf der Platte die durchsichtig gebliebenen Stellen, d. h. die Stellen, an denen sich keine Kolonien (die nur verunreinigenden Bakterien zugehören können) entwickelt haben, aufgesucht; diese Stellen werden mit sterilisiertem Messer ausgeschnitten, auf Blutserum gebracht, und das letztere wird in den Brutschrank gestellt. In etwa 10 % der geimpften Röhrchen entwickeln sich Rein-kulturen von Tuberkelbacillen.

Nach den Ermittlungen von H. Kossel, Weber und Heuss² sind vom Menschen stammende Tuberkelbacillen auf künstlichen Nährböden leichter zum üppigen Wachstum zu bringen als Perlsucht-bacillen; die letzteren wachsen langsamer; namentlich auf Glycerin-Bouillon fanden die Autoren deutliche Unterschiede in dieser Beziehung.

Die Tuberkelbacillen bewahren bei der fortlaufenden Züchtung auf künstlichem Nährboden ihre Eigenschaften sehr hartnäckig. Koch³

¹ Pastor. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. No. 8.

² H. Kossel, Weber und Heuss. Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. 1. Heft. 1904. p. 10.

³ R. Koch. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1890. Verhandlungen. Bd. 1. p. 39.

berichtete von Reinkulturen, die seit mehr als neun Jahren im Reagensglase fortgezüchtet waren; diese Kulturen, die während dieser Zeit nie wieder in einen lebenden Körper gelangt waren, hatten sich bis auf eine geringe Abnahme der Virulenz vollkommen unverändert erhalten.

Die Kulturen der Tuberkelbacillen müssen, wenn ihre Übertragbarkeit erhalten bleiben soll, sorgfältig vor Licht geschützt werden. Durch direktes Sonnenlicht werden Tuberkelbacillen je nach der Dicke der Schicht, in welcher sie dem Sonnenlichte ausgesetzt werden, in wenigen Minuten bis einigen Stunden getötet. Das zerstreute Tageslicht übt, wenn auch entsprechend langsamer, dieselbe Wirkung aus: die Kulturen der Tuberkelbacillen sterben, wenn sie dicht am Fenster aufgestellt sind, in 5—7 Tagen ab (Koch¹).

Nach seinen ersten Untersuchungen war Koch der Ansicht, dass der Tuberkelbacillus — sowohl in der künstlichen Kultur wie im Tierkörper — Sporen bildet: Die sporentragenden Stäbchen sind analog den sporenhaltigen Milzbrandfäden gebaut, sie sind nur viel kleiner. Der Bacillus zeigt hierbei eine deutliche Gliederung (cf. p. 449). Es sind in jedem Bacillus 2—6 Glieder vorhanden, welche je eine stark glänzende, eiförmige Spore enthalten.² Ob diese Gebilde aber in der Tat als „Sporen“ anzusprechen sind, ist später wieder zweifelhaft geworden.³

Die Tuberkelbacillen sind nämlich als solche, d. h. in ihrer rein vegetativen Form, bereits durch eine viel grössere Resistenz gegen äussere Einflüsse ausgezeichnet, als sie sonst vegetativen Bakterienzellen zukommt (s. weiter unten). Diese grössere Resistenz der Tuberkelbacillen findet auch in ihrer (weiterhin ausführlich zu besprechenden) Eigenschaft, aus Farblösungen erst bei intensiver Behandlung mit den letzteren (cf. p. 165) Farbstoff in sich aufzunehmen, deutlichen Ausdruck. Aus der Resistenz tuberkelbacillenhaltigen Materials gegen äussere Angriffe kann also nicht auf das Vorhandensein von Sporen geschlossen werden; diese Resistenz lässt sich ungezwungen aus den genannten Eigenschaften der Bacillensubstanz an sich erklären. Die Frage, ob Sporenbildung bei dem Tuberkelbacillus besteht, würde erst dann definitiv in positivem Sinne entschieden werden können, wenn es gelänge an den fraglichen Gebilden eine Auskeimung zu beobachten.

¹ R. Koch. 10. internat. med. Congr. Berlin 1890. Verhandlungen. Bd. 1. p. 42.

² R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 22.

³ cf. C. Fraenkel, Grundriss d. Bakterienk. 3. Aufl. 1890. p. 308.

Jedenfalls ist es also nicht angängig, die in gefärbten Präparaten in den Tuberkelbacillen so häufig aufzufindenden ungefärbten Lücken (p. 449) als „Sporen“ anzusprechen. Gegen eine derartige Deutung dieser Lücken spricht auch — und zwar nicht in letzter Linie — der bereits oben (p. 453, Anm. 5) erwähnte, von Kitasato erhobene Befund, dass die in phthisischem Sputum vorhandenen, derartige Lücken aufweisenden Bacillen zum grossen Teile abgestorbene Gebilde darstellen. Nach alledem dürfte die Deutung der genannten Lücken als Degenerationserscheinungen die zutreffendste sein.

Was die oben genannte, im Vergleich mit andersartigen vegetativen Bakterienzellen grössere Resistenz der Tuberkelbacillen gegen äussere Beeinflussungen angeht, so ist folgendes hierüber zu sagen: Während vegetative Bakterienzellen im Allgemeinen (cf. oben p. 35) durch Erhitzung auf c. 56° C. in kurzer Zeit vernichtet werden, werden Tuberkelbacillen in Reinkulturen erst durch 10 Minuten langes Erhitzen auf 70° C. getötet.¹ — Für tuberkelbacillenhaltige, vom tuberkulösen Rinde stammende Milch genügt, wie Morgenroth² feststellte, eine 10 Min. lange Erhitzung auf 70° C. nicht, um die Tuberkelbacillen zu vernichten, ebenso nicht ein ganz kurzes Erhitzen auf 100° C.; auch eine 2 Stunden lange Erhitzung auf 55° C. war nicht ausreichend. Nach Morgenroth ist zur sicheren Vernichtung der tuberkulösen Keime in natürlicher tuberkulöser Milch 3stündige Erhitzung der Milch auf 55° C. oder 30 Minuten lange auf 70° C. oder 3—5 Min. lange auf 100° C. notwendig. Allerdings findet, wie Bang³ mitteilt, bereits bei 2 Min. langer Erhitzung solcher Milch auf 60° C. eine wesentliche Virulenzabschwächung der Tuberkelbacillen statt: Bang fand, dass so behandelte Milch die Fähigkeit verloren hatte, vom Verdauungskanal aus zu inficieren. Wesentliche Virulenzabschwächung fand auch Morgenroth bei ganz kurzer Erhitzung der Milch auf 100° C. Nach Barthel und Stenström⁴ sind Tuberkelbacillen in Milch durch Erhitzung um so leichter abzutöten, je stärker sauer die Milch ist; ferner spielt nach den Autoren der Umstand eine Rolle, ob bei der Erhitzung der Milch Koagulation eintritt oder nicht: fand Koagulation statt, so waren die Tuberkelbacillen durch Erhitzung erheblich schwerer

¹ Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. No. 2; Bonhoff. Hyg. Rundschau. 1892. No. 23; Forster und de Man. Hyg. Rundschau. 1893. p. 670 (auch Arch. f. Hyg. Bd. 18. 1893).

² Morgenroth. Hyg. Rundschau. 1900. p. 865ff.

³ Bang. Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 6. 1902.

⁴ Barthel und Stenström. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 30. 1901. p. 433; ebenda Bd. 37. 1904. p. 463.

abzutöten, als wenn keine Koagulation eintrat. Durch Th. Smith¹ wurde zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass das Häutchen, welches sich bei der Erhitzung der Milch auf ihrer Oberfläche bildet, noch lebende Tuberkelbacillen zu einer Zeit enthalten kann, wo in dem übrigen Teile der Milch die Tuberkelbacillen durch die Erhitzung bereits abgetötet sind. — Was die Vernichtung der Tuberkelbacillen in phthisischem Sputum angeht, so führt die Benutzung chemischer Mittel hier im Allgemeinen nicht zu befriedigenden Resultaten;² zur sicheren Desinfektion tuberkulösen Sputums ist man auf die Verwendung der Hitze angewiesen.³ — Auch gegen das Austrocknen ist der Tuberkelbacillus recht widerstandsfähig. In 3 Jahre lang eingetrocknetem phthisischen Sputum fand Stone⁴ die Tuberkelbacillen nicht allein von normaler Färbbarkeit, sondern auch von nur wenig abgeschwächter Virulenz. — Schill und B. Fischer⁵ fanden, dass auch gegen die Konkurrenz der Fäulnisbakterien die Tuberkelbacillen eine grosse Widerstandsfähigkeit besitzen: 6 Wochen lang gefaultes phthisisches Sputum war noch infektiös. Musehold⁶ konnte dies bestätigen; er stellte ferner fest, dass die Infektiosität der von Phthisikern expektorierten Tuberkelbacillen, die mit dem Sputum in Abwässer und mit den letzteren auf den Erdboden gelangen, hier trotz Frost, Schnee, Regen, Sonnenschein u. s. w. Monate lang erhalten bleiben kann.

Wie bereits mehrfach mitgeteilt, unterscheiden sich die Tuberkelbacillen in ihrem Färbungsverhalten dadurch von anderen Bakterienarten, dass sie die Färbung durch basische Anilinfarbstoffe schwerer annehmen, und dass sie dementsprechend, wenn sie einmal gefärbt sind, sich auch Entfärbungsmitteln gegenüber schwerer zugänglich verhalten als andere Bakterienarten. Wenn man Tuberkelbacillen färben will, so muss man deshalb die Farbstoffe besonders intensiv einwirken lassen; man hat aber in diesem spezifischen Ver-

¹ Th. Smith. Journ. of exp. med. vol. 4. 1899. p. 233.

² Vergl. Bofinger. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 20. 1903. p. 134. — Nach. Roepke (Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1903. p. 192 ff.) gelingt chemische Desinfektion des Sputums mit Hülfe von Lysoform, Sublimat etc., wenn es durch Zusatz von Kalilauge stark alkalisch gemacht wird, so dass die Sputumballen verflüssigt werden.

³ Über Desinfektion tuberkulösen Sputums siehe auch Steinitz (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 118 ff.; Arbeit aus dem Hyg. Inst. Breslau; Vorschriften für Wohnungsdesinfektion).

⁴ Stone. Amer. Journ. of the med. sciences. March 1891.

⁵ Schill und B. Fischer. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 134.

⁶ Musehold. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 17. 1900. p. 56 ff.

halten der Tuberkelbacillen ein Mittel, dieselben mit Sicherheit nachzuweisen. Der Praktiker, der die Methoden zur Darstellung der Tuberkelbacillen im gefärbten Präparate beherrscht, hat damit die Fähigkeit, im gegebenen Falle zu entscheiden, ob es sich um Tuberkulose handelt oder nicht.

Die ursprüngliche Methode, welche Koch zur Sichtbarmachung der Tuberkelbacillen anwandte, war folgende:¹ Der Schnitt oder das Trockenpräparat kam auf 20—24 Stunden bei Zimmertemperatur (auf $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde bei 40° C.) in eine Mischung von

200 ccm dest. Wasser,
1 ccm gesättigter alkohol. Methylenblaulösung,
0,2 ccm 10 proc. Kalilauge.

Das dann dunkelblau gefärbte Präparat wurde in Wasser abgespült und gelangte für 15 Minuten in eine gesättigte wässrige Lösung von Vesuvin (Bismarckbraun). Dann wurde das Präparat in Wasser abgespült und in der gewöhnlichen Weise weiter behandelt, um zur Untersuchung in Balsam eingeschlossen zu werden. Die Tuberkelbacillen erscheinen dann blau, die übrigen Bakterien und die Kerne des Gewebes braun.

Ehrlich² erreichte eine erheblich schnellere und intensivere Färbung der Tuberkelbacillen durch Anwendung seiner bereits oben (p. 159) besprochenen Anilinwasser-Farbstofflösungen. Ferner fand Ehrlich die schon mehrfach erwähnte Tatsache, dass die Tuberkelbacillen, einmal gefärbt, sich gegen starke Entfärbungsmittel (verdünnte Säuren) resistent verhalten.

Das genannte Verhalten des Tuberkelbacillus Färbungs- und Entfärbungsprocedures gegenüber, die „färberische Reaktion der Tuberkelbacillen“ (wie man sich häufig ausdrückt), und im Speziellen die erwähnte „Säurefestigkeit“ der gefärbten Tuberkelbacillen, ist von einer Reihe von Autoren auf einen beträchtlichen Gehalt von Fett bezogen worden, welcher dem Tuberkelbacillus zukommt. Wie zuerst Hammerschlag³ fand, enthält der Tuberkelbacillus im Gegensatz zu anderen Bakterienarten einen grossen Procentsatz durch Äther und Alkohol extrahierbarer Substanzen. Nach de

¹ R. Koch. Berl. klin. Wochenschr. 1882. No. 15; Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 5.

² Ehrlich, cf. Deutsche med. Wochenschr. 1882. p. 270.

³ Hammerschlag, cf. Baumgartens Bakteriolog. Jahresber. 1889. p. 259; 1891. p. 667.

Schweinitz und Dorset¹ besteht die Trockensubstanz des Tuberkelbacillus zu 37 % aus Fett, hauptsächlich Palmitinsäureglycerid.² Klebs³ ebenso wie Unna⁴ und auch R. Koch⁵ (welcher zwei zu den ungesättigten Fettsäuren gehörende chemische Körper in dem Tuberkelbacillus nachwies) beziehen nun die genannten Färbungseigentümlichkeiten auf den Fettgehalt.⁶ Nach Koch zeigen die letztgenannten zwei Körper die Färbungsreaktion der Tuberkelbacillen. „Diese Fettsäuren bilden, wie das mikroskopische Bild des gefärbten Bacillus lehrt, eine zusammenhängende Schicht in dem Körper desselben, sie schützen ihn gegen Eingriffe von aussen . . .“ Unna⁷ hat eine Methode angegeben, den grossen Fettgehalt der Tuberkelbacillen leicht makroskopisch nachzuweisen (Behandlung der Kulturen mit Osmiumsäure). — Im Gegensatz zu der genannten Anschauung vertritt Helbing⁸ die Ansicht, dass die Färbungseigentümlichkeit des Tuberkelbacillus auf die Gegenwart chitinähnlicher Körper bezogen werden müsse.

Übrigens lässt sich, wie zuerst (1886) Bienstock⁹ und gleichzeitig auch A. Gottstein¹⁰ fand, unter Umständen auch anderen Bakterienarten, welche das färberische Verhalten der Tuberkelbacillen nicht zeigen, die Eigenschaft der „Säureresistenz“ dadurch mitteilen, dass man sie auf Fett-(Butter-)haltigem Nährboden züchtet. Aber bereits

¹ de Schweinitz und Dorset. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 707. — Ebenda Bd. 23. 1898. p. 993 sowie Bd. 32. 1902. p. 186 ff. haben die Autoren Weiteres über die chemische Zusammensetzung der Tuberkelbacillen mitgeteilt. Siehe ferner den Originalbericht im Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. p. 278, sowie Untersuchungen von de Schweinitz im 15. report des Bureau of animal industry. Washington 1898. p. 289 ff.

² Aronson (Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 22) hält nach seinen Untersuchungen das „Fett“ der Tuberkelbacillen für ein echtes Wachs. — Kutscher (Sitzungsber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg. Mai 1901. p. 78 ff.) fand 31 % alkohollösliche Substanz in trockenem Tuberkelbacillenmaterial, Kresling (Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 909) 39 % durch Chloroform extrahierbare.

³ E. Klebs. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 500.

⁴ Unna. Deutsche Medicinalztg. 1896. p. 1037.

⁵ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 14. p. 211.

⁶ Auch Grimme (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 170; Arbeit aus dem Laboratorium von Arthur Meyer in Marburg) ist der Ansicht, dass die Säurefestigkeit der Tuberkelbacillen (und in dieser Hinsicht ihnen nahestehender Bakterien) auf einen in Xylol löslichen Stoff zu beziehen ist.

⁷ Unna. l. c.

⁸ C. Helbing. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Vereinsbeil. p. 133.

⁹ Bienstock. Fortschr. d. Med. 1886. p. 193 ff.

¹⁰ A. Gottstein. Ebenda. p. 252 ff.

Gottstein zeigte, dass so gewonnenen Bakterien die genannten färbereichen Eigentümlichkeiten durch 10 Minuten lange Einwirkung von heisser 2- bis 5 proc. alkoholischer Kalilauge entzogen werden, während die Tuberkelbacillen bei derselben Behandlung ihr spezifisches Färbungsverhalten nicht einbüßen.

Wenden wir uns nun den Färbungsmethoden zu, die für die mikroskopische Darstellung des Tuberkelbacillus in Frage kommen, so gestaltet sich das von Ehrlich (cf. oben p. 458) konstruierte und von Koch acceptierte Färbungsverfahren resp. Darstellungsverfahren der Tuberkelbacillen folgendermassen:¹ Die Objekte (Schnitte oder Deckglaspräparate) kommen für mindestens 12 Stunden bei Zimmertemperatur (oder kürzere Zeit bei höherer Temperatur) in eine der Ehrlich'schen Anilinwasser-Farbstofflösungen, werden dann einige Sekunden mit 25 proc. Salpetersäurewasser behandelt, dann einige Minuten in 60 proc. Alkohol gespült und hinterher in verdünnter Bismarckbraun- resp. Methylenblaulösung (je nachdem die erste Färbung mit Violett oder Fuchsin vorgenommen wurde) nachgefärbt. Dann nochmaliges Spülen in 60 proc. Alkohol, Entwässern in absolutem Alkohol, Aufhellen in Cedernöl. Nun kommt die mikroskopische Untersuchung des Präparates. Dasselbe wird zum Schluss in Balsam eingelegt, wenn es konserviert werden soll.

Ziehl² empfahl dann (cf. oben p. 160) mit Hülfe von Karbolsäure hergestellte Farbflüssigkeiten zur Färbung der Tuberkelbacillen.

B. Fraenkel³ empfahl, bei Deckglaspräparaten die Entfärbung und die Nachfärbung gleichzeitig vorzunehmen. Das mit Anilinwasserfuchsin gefärbte Deckglaspräparat gelangt in eine Flüssigkeit, welche aus 50 Wasser, 30 Alkohol, 20 Salpetersäure und Methylenblau bis zur Sättigung besteht. Wenn das Präparat blau erscheint, wird es in Wasser abgespült und dann in Wasser untersucht.

Der Verf. wendet seit Jahren zur Darstellung der Tuberkelbacillen in Deckglastrockenpräparaten folgendes Verfahren⁴ an:

Das mit Sputum etc. auf die bekannte Weise (cf. p. 108) hergestellte, an der Luft getrocknete und zur Fixierung dreimal durch die Flamme gezogene Deckglaspräparat bringt man

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 10.

² Ziehl. cf. Deutsche med. Wochenschr. 1882. p. 451.

³ B. Fraenkel. Berl. klin. Wochenschr. 1884. No. 13.

⁴ Dieses Verfahren ist durchaus zuverlässig. Damit soll aber nicht gesagt sein, dass es in diesem Punkte vor den anderen citierten Methoden etwas voraus hätte.

- 1) (mit der Präparatenschicht nach unten) auf die Oberfläche frisch bereiteter Ehrlichscher Anilinwasser-Fuchsinlösung (p. 159), welche in ein Uherschälchen gefüllt ist (Filtrieren ist nicht notwendig) und das Schälchen fast vollständig erfüllt. Sinkt das Gläschen in der Flüssigkeit unter, so hat man die oben (p. 167, Anm.) angegebenen Vorsichtsmassregeln beim Erhitzen zu beobachten. (Statt der Ehrlichschen Fuchsinlösung kann man auch das Karbolfuchsin [cf. p. 160] verwenden.)
- 2) Das Schälchen wird mit starker Pincette am Rande erfasst und über kleiner Flamme in der oben (p. 167) geschilderten Weise bis zur Blasenbildung der Flüssigkeit erhitzt.
- 3) Das Schälchen wird jetzt hingestellt und bleibt eine Minute lang ruhig stehen.
- 4) Das Deckglas wird mit kleiner Pincette aus der Farbe genommen, umgedreht (so dass die Präparatenschicht nach oben sieht) und in ein Uherschälchen mit 3proc. Salzsäure-Alkohol (cf. p. 164) gelegt; hierin wird das Deckglas eine Minute lang hin und her, auf und ab bewegt.
- 5) Das Deckglas wird mit der Pincette aus dem Säure-Alkohol genommen, und es wird nun durch einen Wasserstrahl (jede Wasserflasche kann man dazu benutzen) zunächst die Flüssigkeit zwischen den Branchen der Pincette weggespült, dann das Gläschen selbst beiderseitig abgespült. (Diese Abspülung soll möglichst schnell geschehen, der Salzsäure-Alkohol soll in möglichst kurzer Zeit durch das abspülende Wasser verdrängt werden. Anderenfalls nämlich können sich zu lange Zeit andauernde Diffusionsströme an dem Präparate etablieren, welche eine zu energische Entfärbung veranlassen [cf. oben p. 163].)
- 6) Aufträufeln weniger Tropfen verdünnter wässriger (oder wässrig-alkoholischer) Methylenblaulösung mit der Pipette. Die Färbung soll hier nur ganz gering werden, damit die Bacillenfärbung nicht hier und da durch die Grundfärbung verdeckt werde.
- 7) Abspülen in Wasser. (Zunächst werden wieder die Pincettenbranchen ausgespült.)
- 8) Das Deckglas wird mit den Fingern erfasst, die Präparatenseite kräftig abgeblasen, die leere Seite mit Hilfe eines Lappchens abgewischt.
- 9) Nach dem Trocknen drei- bis zehnmaliges Ziehen durch die Flamme.
- 10) Aufkitten mit Xylol-Balsam auf den Objektträger.

Das Präparat ist nun zur Untersuchung fertig. Die Methode ist eine absolut zuverlässige. Sämtliche gefärbte Tuberkelbacillen sind stets intensiv, und mit gleicher Intensität, gefärbt. Daraus folgt, dass es nicht möglich ist, dass bei dieser Behandlung Tuberkelbacillen ungefärbt bleiben; denn sonst müsste man hier und da auch Exemplare finden, die, als Übergänge zwischen den intensiv gefärbten und den gar nicht gefärbten Bacillen, nur wenig intensiv

gefärbt wären. Diese Betrachtung ist nicht überflüssig; denn wir wissen durch Untersuchungen von Ehrlich,¹ dass die in einem und demselben Präparate vorhandenen Tuberkelbacillen sich gegen eine und dieselbe Farbstofflösung durchaus nicht gleichartig zu verhalten brauchen.

Das unter Nummer 9 aufgeführte Ziehen des Präparates durch die Flamme vor dem Einschlusse in Balsam bezweckt die Erreichung einer dauernden Haltbarkeit der Färbung der Tuberkelbacillen. Wie nämlich bereits Koch fand, entfärben sich die gefärbten Tuberkelbacillen im Präparate sehr leicht und gern wieder. Manchmal bereits nach mehreren Stunden sieht man die Bacillen verblassen und dann unsichtbar werden. Unna² hat den Nachweis geführt, dass die im Präparat zurückgebliebenen Spuren der zu der Entfärbung der Kerne etc. benutzten Säure es sind, welche diese Entfärbung bewirken; und er begründete auf diese Erkenntnis eine neue Methode der Darstellung resp. Konservierung von gefärbten Präparaten, die sich zunächst auf Leprabacillen und auf Schnittpräparate bezog. Die Leprabacillen teilen nämlich die Eigenschaft, sich in den Präparaten gern zu entfärben, mit den Tuberkelbacillen. Unna bringt bei seiner „Antrocknungsmethode“ (cf. oben p. 153) die Schnitte nach der Entfärbung in Wasser, wäscht sie dort gründlichst aus, überträgt sie nun nicht in Alkohol, sondern gleich aus dem Wasser auf den Objektträger und trocknet sie dort an. Darauf erhitzt er den Objektträger von unten, bis der Schnitt anfängt leicht glänzend zu werden. Bei diesem ziemlich starken Erhitzen werden die letzten Spuren Säure aus dem Schnitte entfernt. Der Schnitt wird dann nach dem Abkühlen mit einem Tropfen Xylol-Balsam beträufelt und mit dem Deckglas bedeckt. Die Bacillenfärbung ist in solchen Präparaten dauernd haltbar.

Dasselbe Princip der Erhitzung nach der Entfärbung hat sich mir³ auch bei Tuberkelbacillenschnitten und weiter auch bei Tuberkelbacillendeckglaspräparaten sehr bewährt. Die Bacillenfärbung bleibt unverändert haltbar.

An dieser Stelle möchte ich übrigens bemerken, dass nach meinen Beobachtungen der spontane Verlust der Farbe in gefärbten Tuberkelbacillen besonders dann leicht eintritt, wenn Salpetersäure zur Entfärbung benutzt wurde, dass das Verblassen dagegen viel seltener

¹ Ehrlich. Charité-Annalen. 1886. Sep.-Abdr. p. 10.

² Unna. Monatshefte f. prakt. Dermatol. Ergänzungsheft 1885.

³ C. Günther. Deutsche med. Wochenschr. 1887. No. 22. p. 474.

eintritt, wenn die benutzte Entfärbungsflüssigkeit mit Salzsäure hergestellt war.

Hat man in der Praxis eine bestimmte Sputumprobe auf Tuberkelbacillen zu untersuchen, so fertigt man sich von verdächtigen Teilen des Sputums mehrere Deckglastrockenpräparate durch Ausstreichen des Materiales in möglichst dünner Schicht (wozu man ein Skalpell oder einen starken Platindraht benutzen kann) an und behandelt dieselben nach einer der oben angegebenen Färbungsmethoden. Man wird die Bacillen zunächst in den eitrigen Teilen des Sputums zu suchen haben und namentlich auf kleine käsige Bröckchen zu fahnden haben, welche oft direkt von der Wand einer Kaverne stammen, und in denen man die Bacillen am zahlreichsten findet.

Wenn es sich dann um die Untersuchung des fertigen Präparates unter dem Mikroskope handelt, so muss man nach rot gefärbten Bacillen suchen. Damit dies geschehen kann, d. h. damit man im Stande ist die Farbe sicher zu erkennen, ist es vor Allem notwendig, die Beleuchtung so zu wählen, das jede Spur eines „Strukturbildes“, jede Spur von Diffraktionerscheinungen an den Grenzen der Objekte, vermieden wird. Zu dem Zwecke ist also (cf. p. 105, 122) mit völlig offenem Kondensor zu arbeiten und der letztere in eine solche Entfernung von dem Objekte zu bringen, dass die Beleuchtung maximal ist. Namentlich für Untersuchungen bei Lampenlicht beherzige man diese Mahnung, wenn man nicht gelegentlich in die grössten Irrtümer verfallen will. Erscheint die Lampenlichtbeleuchtung zu blendend, so kann die Helligkeit durch blaue Gläser (cf. p. 124) gemindert werden. Selbstverständlich hat man sich bei derartigen Untersuchungen stets der Öl-Immersion zu bedienen. Enthält ein Präparat massenhafte Tuberkelbacillen, so ist es zwar leicht dieselben auch mit starken Trockensystemen festzustellen; ja, die Zusammenlagerungen solcher Tuberkelbacillennengen lassen sich oft bereits mit schwachem Trockensystem als solche erkennen. Aber zur sicheren Feststellung vereinzelter Tuberkelbacillen im Präparate — und hierauf kommt es ja bei den Untersuchungsobjekten in der Praxis ganz gewöhnlich an — braucht man unter allen Umständen das Öl-Immersionssystem in Verbindung mit der oben erwähnten Beleuchtung.

Findet man bei der Untersuchung des Präparates Dinge, welche mit Sicherheit als fuchsingefärbte Stäbchen angesprochen werden müssen, so können diese nichts Anderes sein als Tuberkelbacillen. Man muss sich aber eben sicher davon überzeugen, dass man es auch wirklich mit Stäbchen zu tun hat. Nicht Alles, was in einem

solchen Präparate rot erscheint, bedeutet Tuberkelbacillen. Rot erscheint in einem solchen Präparate ganz im Allgemeinen Alles, was sich der Entfärbung durch den Säure-Alkohol widersetzt hat. Zunächst können solche Stellen des Präparates, in denen das ausgestrichene Material dickere Schichten bildet, einen rötlichen bis roten Farbenton behalten haben. Diese grösseren, meist rundlichen Stellen wird Niemand mit Bacillen verwechseln. Auch Schimmelpilzsporen, ferner Bacillensporen unter Umständen, treten in solchem Präparate rot gefärbt auf. Ihre runde Gestalt sichert sie ebenfalls vor der Verwechslung mit Tuberkelbacillen. Dann kommt es z. B. auch vor, dass in einem Haufen von Mikrokokken (die in jedem Sputum anzutreffen sind) einzelne Zellen, einzelne Kokken, eine rötliche Farbe zeigen, während die anderen, gleichgestalteten Zellen rein blau erscheinen. Die rötlichen Zellen haben ohne Zweifel dem Eindringen des Entfärbungsmittels einen grösseren Widerstand entgegengesetzt als die blauen; sie sind als resistentere Zellen aufzufassen. Ihre Gestalt sichert sie vor der Verwechslung mit Bacillen. Endlich zeichnen sich auch Fragmente von Haaren, Fragmente von verhornten Epidermiszellen, die zufällig in das Präparat gelangt sind, dadurch aus, dass sie die einmal angenommene Rotfärbung dem Entfärbungsmittel gegenüber energisch festhalten. Alle diese Dinge wird aber Niemand mit Bacillen verwechseln. Zu Verwechslungen Anlass könnten dagegen kleine Fettkrystallnadeln (Cholesterin) geben, welche in solchen Präparaten ebenfalls rot erscheinen; aber doch nur dem ganz Ungeübten könnte diese Verwechslung begegnen. Die Tuberkelbacillen haben eine so typische Form (cf. p. 449), dass diese zusammen mit dem typischen Verhalten bei der Färbung eine Verwechslung dieser Gebilde mit etwas Anderem im Sputum unmöglich macht. Taf. VIII, Fig. 45, zeigt ein Sputumpräparat mit Tuberkelbacillen bei 1000facher Vergrösserung.

In Vorstehendem haben wir immer von rotgefärbten Tuberkelbacillen gesprochen. Wir setzten dabei voraus, dass das Präparat zunächst mit Fuchsinlösung behandelt war. Selbstverständlich kann man als primäre Farbflüssigkeit auch die Ehrlichsche Violettlösung nehmen; die Nachfärbung geschieht dann nicht mit Methylenblau, sondern mit Bismarckbraun.

Oben (p. 164) haben wir bereits erwähnt, dass es Bakterienarten gibt, die zwar von dem Tuberkelbacillus different sind, die aber ein ähnliches Verhalten Färbungs- und Entfärbungsmitteln gegenüber besitzen. Diese Bakterienarten, welche also die „färberische Reaktion der Tuberkelbacillen“ (cf. oben p. 458) und insbesondere auch die Eigen-

schaft der „Säurefestigkeit“ zeigen, könnten gelegentlich zu Verwechslungen mit dem Tuberkelbacillus Veranlassung geben; es scheint aber, dass es sich hier — abgesehen von dem Leprabacillus — um Dinge handelt, die für die Pathologie des Menschen keine Bedeutung besitzen. Die hierher gehörigen Bacillenarten werden wir weiter unten betrachten (vgl. die Kapitel: Bakterien bei Kaltblütertuberkulose, Bakterien bei „Pseudotuberkulose“).

Um eine leichte Verständigung über die ungefähre Menge der in einem bestimmten Sputum vorhandenen Tuberkelbacillen zu ermöglichen, hat Gaffky¹ eine Tabelle konstruiert, welche den verschiedenen Reichtum der Sputa an Tuberkelbacillen mit verschiedenen Nummern bezeichnet. Gaffky untersucht die fertigen Präparate mit Zeiss'schem Öl-Immersionssystem $\frac{1}{12}$ " und Okular 2 und zählt resp. schätzt dann die Anzahl der in jedem Gesichtsfelde oder auch der in dem ganzen Präparate vorhandenen Tuberkelbacillen. Danach wird dann das untersuchte Sputum in eine der Nummern 1—10 der Tabelle einrangiert.²

Um ganz vereinzelte Tuberkelbacillen im Sputum aufzufinden, hat Biedert³ empfohlen, das Sputum zunächst mit Wasser zu verdünnen, dann mit Natronlauge zu versetzen und zu kochen, bis eine ganz gleichmässige, homogene Flüssigkeit entstanden ist. Diese lässt man dann in einem Spitzglase absetzen. Die spezifisch relativ schweren Bakterien sammeln sich im Bodensatz an, und hier sind dann etwa vorhandene Tuberkelbacillen ebenfalls zu finden. (Biedertsche Sedimentierungsmethode.) — Mühlhäuser⁴ führt die Biedertsche Methode in der Weise aus, dass er 1—3 g Sputum mit der 6—8fachen Menge 0,2proc. Natronlauge zunächst öfters kräftig durchschüttelt, das Gemisch dann zur Lösung des Sputums einige Male aufkocht, u. s. w. Czaplewski⁵ schliesst sich dem an, setzt aber nach dem Kochen der — mit etwas Phenolphthalein versetzten und dadurch rot gefärbten — Lösung tropfenweise 10proc. Essigsäurelösung bis zu eben eintretender Entfärbung zu, verdünnt bis zur Dünflüssigkeit mit Wasser, lässt sedimentieren, centrifugiert das Sediment

¹ Gaffky. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 126.

² In der Gaffkyschen Tabelle bedeutet z. B. No. 1, dass im ganzen Präparate nur 1—4 Bacillen zu finden waren; No. 3, dass durchschnittlich in jedem Gesichtsfelde etwa 1 Bacillus; No. 5, dass durchschnittlich in jedem Gesichtsfelde etwa 4—6 Bacillen vorhanden waren u. s. w.

³ Biedert. Berl. klin. Wochenschr. 1886. No. 42—43.

⁴ Mühlhäuser. Deutsche med. Wochenschr. 1891. p. 282.

⁵ Czaplewski. Zeitschr. f. Tub. und Heilstättenwesen. Bd. 1. 1900.

aus und benutzt den Rückstand zur Herstellung des Präparats (Mühlhäuser-Czaplewskische Modifikation des Biedertschen Sedimentierungsverfahrens).

Eine der Biedertschen ähnliche Methode hat Spengler¹ angegeben; bei dieser Methode wird das Sputum zunächst alkalisiert und mit Pankreatin versetzt, dann 12—24 Stunden bei Brüttemperatur der Verdauung überlassen; nach dieser Zeit finden sich dann Zellkerne und Bakterien (und mit den letzteren auch die etwa vorhandenen Tuberkelbacillen) unverdaut im Sediment.

Gabritschewsky² hat eine von Ad. Schmidt³ angegebene Methode — welche behufs der mikroskopischen Untersuchung das Sputum in Alkohol härtet und dann in Schnitte zerlegt, die weiterhin gefärbt etc. werden — zur Untersuchung des Sputums auf Tuberkelbacillen (und auf Riesenzellen) empfohlen. Über Sputumschnitte siehe auch die Mitteilung von Aronson und Philip.⁴

Über die Frage, in wie weit durch desinficierende oder andere Substanzen, die phthisischem Sputum zugesetzt werden, die Nachweisbarkeit der Tuberkelbacillen durch die Färbung beeinflusst wird, hat kürzlich Sabrazès⁵ Untersuchungen veröffentlicht: Destilliertes Wasser, kochendes Wasser, Anilinwasser (vgl. oben p. 159), Lugolsche Lösung, Glycerin, Alkohol, Äther, Chloroform, Essigsäure, Borsäure, Karbolsäure, Salicylsäure, Ammoniak, Soda, Kupfersulfat, Quecksilberchlorid u. a. liessen die Färbbarkeit der Tuberkelbacillen unverändert: im Gegensatz dazu wurde dieselbe durch unverdünnte Salpeter-, Salz-, Schwefel-, durch Oxalsäure, 4proc. Kaliumpermanganatlösung, Schwefelammonium u. a. vernichtet; auch 2proc. Chromsäurelösung, Handelsformalin, 25proc. wässrige Schwefelsäure, 2proc. Salzsäurealkohol, Kreolin, Lysol, Jodtinktur u. a. schädigten, wenn auch weniger intensiv als die vorgenannten Substanzen, die Färbbarkeit.

Wie im Sputum, so lassen sich natürlich auch im Darminhalt (bei phthisischen Diarrhöen) die Tuberkelbacillen durch die Färbung nachweisen. Die erste derartige Beobachtung machte Lichtheim.⁶ Biermann⁷ macht in seiner in der Gerhardtschen Klinik in Berlin

¹ Spengler. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 344. — Detailliertere Angabe: Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 244.

² Gabritschewsky. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 43.

³ Ad. Schmidt. Centr. f. klin. Med. 1891. No. 25.

⁴ H. Aronson und Philip. Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 48.

⁵ Sabrazès. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 303 ff.

⁶ Lichtheim. Fortschr. d. Med. 1883. No. 1.

⁷ Biermann. Dissertation. Berlin. 1897.

gearbeiteten Dissertation darauf aufmerksam, dass der positive Nachweis von Tuberkelbacillen in Stuhlentleerungen nur sehr bedingt für das Bestehen von Darmtuberkulose spricht, da die gefundenen Tuberkelbacillen aus dem Respirationsapparat stammen und den Darm, ohne Infektion hervorzurufen, passieren können. „Bei hartnäckigen Diarrhöen ist dieser Nachweis nur dann von hoher diagnostischer Bedeutung, wenn weder Larynxphthise besteht noch Lungentuberkulose mit reichlicherem Auswurf.“

Auch im Urin lassen sich vorhandene Tuberkelbacillen (im Sediment)¹ durch die Färbung auffinden.²

Roger und Garnier³ wiesen den Tuberkelbacillus (durch den Tierversuch) in der Milch einer tuberkulösen Frau nach.

Auch in der (durch die Quinckesche Lumbalpunktion⁴ extrahierten) Spinalflüssigkeit bei tuberkulöser Meningitis ist der Tuberkelbacillus häufig nachweisbar.⁵

Zum Nachweis von Bakterien, namentlich von Tuberkelbacillen, in Blutgerinnseln, Exsudaten, Transsudaten hat Jousset⁶ kürzlich eine Methode angegeben, welche er als „Inoskopie“⁷ bezeichnet. Das Material wird zunächst der spontanen Fibringerinnung überlassen, das Gerinnsel dann mit Hülfe von künstlichem Magensaft (Pepsin etc.) verdaut, die Flüssigkeit zentrifugiert, und aus dem Niederschlag werden dann Ausstrichpräparate hergestellt. Über den Wert der Methode gehen die

¹ cf. Kirstein. Deutsche med. Wochenschr. 1886. No. 15.

² Ich lasse den Urin zunächst im Spitzglase sedimentieren, giesse dann die Flüssigkeit vom Bodensatz sorgfältig ab und verteile mit Hülfe einer Pipette den Bodensatz auf einer Reihe von sauber gereinigten Deckgläsern, die auf den Boden einer leeren grossen Doppelschale gelegt sind; jedes Deckglas wird in seiner ganzen Oberfläche von dem Material bedeckt, das letztere wird etwa 1 mm hoch aufgebracht. Die Schale wird dann zugedeckt und das Material dem Antrocknen überlassen. Am nächsten Tage werden die Deckgläschen wie gewöhnlich in der Flamme fixiert, und dann wird die Färbung wie bei Sputumpräparaten vorgenommen.

³ Roger et Garnier. Compt. rend. Soc. de biol. 1900.

⁴ Die erste Mitteilung über diese jetzt so häufig (meist zu diagnostischen Zwecken) geübte Methode machte Quincke auf dem Kongr. f. inn. Med. zu Wiesbaden, April 1891 (cf. Deutsche med. Wochenschr. 1891. p. 809).

⁵ So fand ihn z. B. Fürbringer (cf. Kongr. f. inn. Med. Berlin, 11. Juni 1897. — ref. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeil. p. 130) in 63 derartigen Krankheitsfällen 44 Mal.

⁶ Jousset. Arch. de méd. exp. 1903. No. 2. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 543.

⁷ Hergeleitet von ἵς, ἰνός (plur. ἱνές = fibrae, Fasern).

Ansichten der Autoren noch aus einander.¹ Besançon, Griffon und Philibert² haben ein ähnliches Verfahren zu demselben Zwecke angegeben, bei dem das Gerinnsel durch Natronlauge zur Auflösung gebracht wird.

Will man Tuberkelbacillen in Schnitten darstellen, so kann man nach der oben (p. 460) angegebenen Ehrlich-Kochschen Methode verfahren. Man bekommt auf diese Weise Präparate, in denen die Tuberkelbacillen mit ausserordentlicher Präcision und Deutlichkeit erscheinen, und in denen die vorhandene Kernfärbung auch über die histologische Struktur vollen Aufschluss erteilt. Leider sind derartig hergestellte Präparate, oder vielmehr ist die Tuberkelbacillenfärbung in ihnen, häufig nicht recht haltbar. (Wir berührten diesen Punkt bereits oben [p. 462] bei der Betrachtung gefärbter Trockenpräparate.) Die gefärbten Tuberkelbacillen verlieren manchmal in kürzerer, manchmal in längerer Zeit (das schwankt von Stunden bis Tagen bis Wochen) ihre Farbe wieder. Wir machten oben auch bereits darauf aufmerksam, dass der spontane Farbverlust besonders dann gern bald eintritt, wenn bei der Herstellung des Präparates, zur Entfärbung, Salpetersäure benutzt wurde. Bei der Anwendung von Salzsäure (z. B. in der Form von Salzsäure-Alkohol) bekommt man bei Weitem haltbarere Präparate; häufig sind die letzteren sogar von dauernder Haltbarkeit. So ist z. B. das Photogramm Fig. 46 auf Taf. VIII nach einem älteren Schnittpräparate aufgenommen, welches auf die angegebene Weise, unter Benutzung von Salzsäure-Alkohol, hergestellt worden war.

Will man bezüglich der Erzielung haltbarer Tuberkelbacillenfärbung in Schnittpräparaten absolut sicher gehen, so bedient man sich zweckmässig der Unnaschen Antrocknungsmethode (cf. oben p. 153): Die Schnitte werden zunächst in 12—24 Stunden alter (cf. oben p. 159), eben filtrierter Ehrlichscher Anilinwassergentianaviolett- (oder -Methylviolett oder -Fuchsin-) Lösung oder in Karbolfuchsin (p. 160) bei Zimmertemperatur 12—24 Stunden (oder im Brutschrank bei c. 35° C. 1½—2 Stunden) gefärbt,³ dann etwa 10 Minuten in Wasser zum vorläufigen Auswaschen überflüssigen Farbstoffes gelegt. Dann folgt die Entfärbung, welche in verschiedener Weise vorgenommen

¹ Vergl. v. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 691; Beitzke. Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 2.

² Besançon, Griffon und Philibert. Compt. rend. Soc. de biol. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 707, 739; Bd. 34. p. 132.

³ Behandeln der Schnitte in kochender Farbstofflösung (wie es bei Trockenpräparaten geschieht) ist unzulässig; vergl. hierüber oben p. 152.

werden kann. Entweder: Man bringt die Schnitte in 20 proc. Salpetersäurewasser auf etwa 1—2 Minuten, darauf in absoluten Alkohol, in welchem sie etwa eine halbe Minute lang hin und her bewegt werden; darauf gelangen sie in 3—4 Mal erneuertes Wasser, wo sie ziemlich farblos werden. Oder: Man bringt die (durch vorläufiges Auswaschen in Wasser von überflüssigem Farbstoff befreiten) Schnitte auf 1—2 Minuten in 3 proc. Salzsäure-Alkohol (p. 164), darauf in Wasser, in welchem man sie hin und her bewegt; nach etwa einer halben Minute wechselt man das Wasser und wäscht die Schnitte dann noch mehrmals in neuem Wasser aus. — Hat man nun auf die eine oder die andere Weise die notwendige Entfärbung bewirkt, so werden die Schnitte mit dem Spatel auf den Objektträger übertragen. Man geht hierbei am besten so vor, dass man zunächst eine Quantität Wasser mit dem Spatel auf die Mitte des Objektträgers bringt und in dieses Wasser hinein den Schnitt nachher überträgt. Dann neigt man langsam den Objektträger, lässt das Wasser abfließen, ohne dass der Schnitt mit herunter geht, und tupft dann das noch auf und neben dem Schnitt stehende Wasser mit Fliesspapier ab. Nun erhitzt man, wie oben (p. 462) angegeben, den Objektträger, bis der Schnitt leicht glänzend wird, lässt abkühlen und kittet mit Xylol-Balsam ein Deckglas auf. — Die Unnasche Methode ist ganz ausgezeichnet zu brauchen, wenn es sich darum handelt, die in einem Schnitte vorhandenen Tuberkelbacillen mit Sicherheit nachzuweisen und gleichzeitig die Präparate so zu gestalten, dass sie sich dauernd halten. Andererseits ist diese Methode sehr wenig zu empfehlen, wenn man über die histologische Struktur des Schnittmaterials etwas Genaueres erfahren will. Bei Gelegenheit der starken Erhitzung nämlich, welche ja den wesentlichsten Teil der Unnaschen Behandlung darstellt, wird die Struktur des Gewebes jedesmal mehr oder weniger geschädigt; es empfiehlt sich aus diesem Grunde gewöhnlich nicht, das Unnasche Verfahren mit einer Kernfärbung zu verbinden.

Zum Nachweise von Tuberkelbacillen in Lungensteinen empfehle ich¹ folgendes Verfahren:

Das Steinchen wird zunächst 24 Stunden lang in eine 5 proc. wässrige Salzsäurelösung zur Entkalkung gelegt, dann in Leitungswasser 5 Min. lang gespült, darauf etwa 1 Stunde lang in 60 proc. Alkohol ge-

¹ Vergl. Hieroclés. Hyg. Rundschau. 1898. p. 68. Dem Autor gelang es, nach dieser Methode in einem 6 Jahre vorher expektorierten Lungensteinchen eines Phthisikers die Tuberkelbacillen nachzuweisen. — Über Nachweis von Tuberkelbacillen in Lungensteinen vergl. auch R. Stern (Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1415.)

bracht, darauf in absoluten Alkohol für 24 Stunden. Sodann kommt das so behandelte Steinchen auf 48 Stunden in dicke Celloidinlösung, um dann auf Kork fixiert werden. Nach Härtung in 60 proc. Alkohol (cf. oben p. 146) erfolgt Zerlegung in Schnitte und Färbung der letzteren.

Zu bemerken ist, dass sich die Tuberkelbacillen auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färben lassen. Die Präparate müssen selbstverständlich auch hierbei erheblich intensiver als andere Bakterienobjekte mit der Farblösung behandelt werden (cf. oben p. 173, Anm. 3).

Mit Bismarckbraun ist eine Färbung der Tuberkelbacillen bisher nicht gelungen.

Eine Methode, Tuberkel- (und besonders Lepra-) Bacillen im Gewebe mit Jod braun zu färben, hat Unna¹ angegeben.

Die früher (cf. p. 455) als „Sporen“ der Tuberkelbacillen gedeuteten Dinge zu färben ist bisher auf keine Weise gelungen.

Was die Empfänglichkeit der verschiedenen Tierarten für die Infektion mit dem Tuberkelbacillus (Bacillus der Säugetiertuberkulose) angeht, so ist bereits oben (p. 443) darauf hingewiesen worden, dass man hier unterscheiden muss zwischen tuberkulösem Material, welches vom Menschen stammt, und solchem vom Rinde. Nach den oben citierten Untersuchungen von Th. Smith, die später vielfach bestätigt worden sind, ist das Rindermaterial für die meisten, der tuberkulösen Infektion zugängigen Tierspecies stärker pathogen als vom Menschen stammendes Tuberkulosematerial.² Für die tuberkulöse Infektion sehr empfänglich sind von Versuchstieren vor Allem Meer-schweinchen³, ferner Kaninchen⁴, Katzen⁵, Affen⁶, Feldmäuse; auch

¹ Unna. Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 12. 1891. p. 477.

² Vergl. auch M. P. Ravenel. The Univ. of Penna. med. bull. Sept. 1901. Sep.-Abdr. p. 18; H. Römer. Habilitationsschr. Marburg. 1903. p. 101.

³ Meerschweinchen sind sowohl für Menschen- wie für Rindertuberkulose empfänglich.

⁴ Bei Kaninchen besteht Empfänglichkeit wesentlich für vom Rinde stammendes Tuberkulosematerial, erheblich weniger für Menschentuberkulose (vergl. auch Ravenel. l. c. p. 5; Baumgarten. Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 1124).

⁵ Petit und Coquot sowie Petit und Basset (1902/03; ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 779, Bd. 34. p. 120) beobachteten bei Katzen eiternde Wunden am Gesicht und am Halse, welche sich als tuberkulös herausstellten.

⁶ Über Fütterungsversuche an Affen mit positivem Erfolge siehe Nocard (1902; ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 264), Macfadyen (1903; ref. ebenda. Bd. 34. p. 302). Nach dem letztgenannten Autor sind junge Affen für die Infektion mit menschlichem Tuberkulosematerial und solchem vom Rinde gleichmässig empfänglich. de Schweinitz und Dorset (1902; Originalber.

Zieselmäuse werden als sehr empfänglich angegeben.¹ Viel weniger empfänglich sind weisse Mäuse, Hunde², Ratten, Hühner, Kanarienvögel.³ Durch subkutane Einführung der Tuberkelbacillen, durch Einführung in die vordere Augenkammer (cf. oben p. 313), in die Bauchhöhle, in Venen, ferner durch Inhalation erreichte Koch bei seinen grundlegenden Arbeiten die tuberkulöse Infektion. Ganz besonders prompt reagieren Meerschweinchen auf die Einverleibung tuberkulösen Materiales. Bringt man einem solchen Tiere tuberkelbacillenhaltiges Material in eine am Bauch angelegte Unterhauttasche oder in die Bauchhöhle, so stirbt es in 4—8—11 Wochen⁴ an Tuberkulose, die sich besonders im Netze, in Milz und Leber, weniger in der Lunge lokalisiert zeigt. Wie Manfredi und Frisco⁵ zeigten, lassen sich Meerschweinchen auch durch rein kutane Applikation von Tuberkelbacillen tuberkulös infizieren; in manchen Fällen wurde so Tuberkulose

Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. Ref. p. 278) fanden für einen Affen Rindermaterial viel virulenter als menschliches.

¹ Vergl. Welcker. Ziegler's Beitr. Bd. 18. 1895.

² Nach Maffucci (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892. p. 452) erkrankten Hunde nach intravenöser Einverleibung des Tuberkelbacillus an allgemeiner Miliartuberkulose. Über Hundetuberkulose vergl. auch Fröhner (Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 6. p. 385ff. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 398). — Nach Richet und Héricourt (Sem. méd. 1900. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 28. p. 396) soll Fütterung mit rohem Fleisch den Hundeorganismus bezüglich der Widerstandsfähigkeit gegen die tuberkulöse Infektion sehr günstig beeinflussen; auch therapeutisch soll sich nach den Autoren diese Art der Ernährung empfehlen („Zomotherapie“ [*ζωμός* = Fleischbrühe]). C. Fraenkel und Sobernheim (Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 28), welche die Frage experimentell nachprüften, fanden auch nicht andeutungsweise eine Wirkung der genannten Ernährung.

³ Es handelt sich hier, wie gesagt, um die Frage der Empfänglichkeit der Vögel für den Bacillus der Säugetiertuberkulose. Dass die Vogeltuberkulose (Hühnertuberkulose, Geflügeltuberkulose) durch eine besondere, von dem Säugetier-Tuberkelbacillus verschiedene, Bacillenart veranlasst wird, ist bereits oben (p. 442) erwähnt worden. Vergl. auch weiter unten das Kapitel über Geflügeltuberkulose. Sehr interessant ist es nun, dass die bei Papageien beobachtete Tuberkulose wahrscheinlich nicht zu der „Geflügeltuberkulose“ gehört, sondern dass sie durch den Bacillus der Säugetiertuberkulose veranlasst wird (cf. Eberlein. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 5 [ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 97]; Straus. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1896. p. 134 [ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. p. 628]).

⁴ cf. Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 321.

⁵ Manfredi und Frisco. Lavori del laboratorio dell' Ist. d'ig. della R. Univ. di Palermo. vol. 5. 1899—1901. p. 275. (Siehe auch Autorreferat Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 32. 1902. p. 302.)

der Lymphdrüsen u. s. w. hervorgerufen, ohne dass die Haut selbst tuberkulös erkrankte.

Was die Infektion der Versuchstiere durch Inhalation betrifft, so sind die Versuche, Tiere (speciell die so sehr tuberkuloseempfindlichen Meerschweinchen) durch Inhalation trockenen verstäubten tuberkulösen Materials (phthisischen Sputums) zu inficieren, früher grösstenteils missglückt, obgleich dasselbe trockene Material die Tiere bei subkutaner und bei intraperitonealer Einverleibung inficierte. Die entsprechenden Inhalationsversuche, die mit feuchtem tuberkulösen Material angestellt wurden, fielen jedoch regelmässig im positiven Sinne aus.¹ Die oben erwähnten Inhalationsversuche Kochs wurden seinerzeit sämtlich mit feuchtem Tuberkulosematerial angestellt. Nach Cornet² sind die genannten negativen Resultate der früher mit trockenem Material angestellten Inhalationsversuche auf die angewandte Versuchstechnik zurückzuführen. Jedenfalls hat Cornet den Nachweis geführt, dass phthisisches Sputum, welches zunächst 2 Tage lang der Trocknung überlassen und dann durch Abkehren mit scharfem Besen in Staub verwandelt wurde, bei Meerschweinchen, die den Staub einzuatmen gezwungen waren, Lungentuberkulose hervorrief.

Meerschweinchen, denen man (mit Hülfe der Schlundsonde) reichliches Tuberkelbacillenmaterial in den Magen einbringt, zeigen nach Straus³ zunächst in ihren Fäces Tuberkelbacillen. Nach etwa 8 Tagen verschwinden die letzteren, um nach einigen Wochen wiederum aufzutreten. Der Tod der Tiere erfolgt 6—12 Wochen nach der Infektion. Bei der Sektion finden sich tuberkulöse Darmgeschwüre. Über experimentelle Fütterungstuberkulose vergl. im Übrigen oben p. 445.

Beim Menschen ist bekanntlich meist die Lunge Sitz der primären Erkrankung. Die Tuberkelbacillen können durch Inhalation in die Lunge aufgenommen werden, und nach der herrschenden Auffassung ist dieser Modus der tuberkulösen Infektion beim Menschen der häufigste und wichtigste. Die durch Inhalation in den menschlichen Organismus aufgenommenen Tuberkelbacillen werden häufig in den Bronchialdrüsen zurückgehalten, ohne eine weitere Infektion des Körpers hervorzurufen. Sie scheinen sich hier ausserordentlich lange Zeit in

¹ Vergl. Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 216; Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 665.

² Cornet. Berl. klin. Wochenschr. 1898. p. 317.

³ Straus. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1896. p. 689. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. p. 881.

lebensfähigem und infektionstüchtigem Zustande halten zu können. Viele ganz gesunde Menschen tragen in ihren Bronchialdrüsen Tuberkelbacillen mit sich herum.¹ Die obengenannte Infektion durch Inhalation bildet aber ohne Zweifel nicht den einzigen Infektionsmodus, welcher beim Menschen zur tuberkulösen Erkrankung führt. Es ist beobachtet, dass die Tonsillen den einzigen tuberkulösen Herd im ganzen Körper enthielten; hier sind also ohne Zweifel die Tonsillen als Infektionspforte anzusehen.² Dass beim Menschen auch die Darmschleimhaut als Eingangspforte für die tuberkulöse Infektion fungieren kann, ist bereits oben (p. 445) erörtert worden, ebenso (p. 446), dass auch von der äusseren Haut die Erreger in den menschlichen Organismus eindringen können. Auch sind bereits eine ganze Reihe von Fällen beobachtet, in denen die tuberkulöse Erkrankung beim Menschen angeboren war. Der überhaupt erste, sicher konstatierte Fall von kongenitaler Tuberkulose betraf einen Kalbsfötus und wurde (1885) von John³ publiciert. Eine Zusammenstellung der beim Menschen bekannt gewordenen Fälle hat Lebküchner⁴ gegeben. Die Infektion kann bei der angeborenen Tuberkulose auf verschiedene Weise erworben sein. Zunächst von dem mütterlichen Organismus her durch die Placenta.

¹ Pizzini (Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892) hat bei der Untersuchung der Leichen von 30 Personen, die an akuten Krankheiten oder Unglücksfällen verstorben waren und im Leben keine Spur von Tuberkulose gezeigt hatten, in 42 % der Fälle (durch Meerschweincheninfektion) Tuberkelbacillen in den Lymphdrüsen nachgewiesen; am meisten waren die Bronchialdrüsen befallen. — Ähnliche Befunde (bei Kindern) hat Spengler (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893) beschrieben: Mikroskopischer Nachweis der Tuberkelbacillen in Schnitten der Bronchialdrüsen, während die Lungen sowohl wie die Cervikal- und Mesenterialdrüsen frei waren. — Über die ausserordentliche Häufigkeit tuberkulöser Veränderungen in menschlichen Leichen vergl. ferner die Arbeiten von Schlenker (Virch. Arch. Bd. 134. 1893. p. 149), von O. Nägeli (Virch. Arch. Bd. 160. 1900; nach dem hier verarbeiteten Material des pathologischen Instituts in Zürich beherbergen [p. 463] über 18 Jahre alte Personen wahrscheinlich fast sämtlich tuberkulöse Herde in ihrem Körper). Burkhardt (Ges. f. Natur- und Heilkunde zu Dresden 1903. — Offic. Protok. Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 1275) sah im Dresdener pathologischen Institut 91 % der erwachsenen, 40 % der Kinderleichen von Tuberkulose befallen.

² Siehe die sorgfältigen Studien von F. F. Friedmann (Ziegl. Beitr. Bd. 25. 1900. p. 66ff.) über die Bedeutung der Gaumentonsillen von jungen Kindern als Eingangspforte für die tuberkulöse Infektion. Die Tonsillartuberkulose ist übrigens (namentlich bei Erwachsenen) gewöhnlich eine sekundäre, durch Infektion mit phthisischem Sputum erzeugte.

³ John. Fortschr. d. Med. 1885. p. 198.

⁴ Lebküchner. Arb. a. d. path. Inst. zu Tübingen. Bd. 3. 1899. — Or.-Ber. Centr. f. Bakt. Bd. 27. p. 391.

Den bis dahin bekannt gewordenen 10 Fällen von Placentartuberkulose beim Menschen hat Schmorl¹ kürzlich eine Reihe weiterer angefügt. Er untersuchte 20 Placenten von tuberkulösen Frauen und fand in 9 von ihnen tuberkulöse Veränderungen. Dieser Art der Infektion ist also für die Zukunft mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Eine zweite Möglichkeit der Infektion des Fötus ist dadurch gegeben, dass mit dem Sperma zugleich Tuberkelbacillen zur Eizelle gelangen. Nach den im pathologischen Institut zu Leipzig ausgeführten Untersuchungen von Nakarai² finden sich bei an Phthise gestorbenen Männern in der Mehrzahl der Fälle Tuberkelbacillen, wenn auch in sehr geringer Zahl, in den gesunden Genitalorganen. Durch Versuche, die F. F. Friedmann³ an Kaninchen anstellte, ist übrigens der Nachweis geführt worden, dass bei diesen Tieren Tuberkelbacillen, die mit dem Sperma zusammen in die Vagina gelangen,⁴ ohne Vermittelung des mütterlichen Organismus in die Embryonen übergehen können.⁵

Es soll hier übrigens darauf hingewiesen werden, dass Baumgarten auf Grund seiner langjährigen Studien der erblichen Übertragung des Krankheitskeims (der kongenitalen, fötalen Infektion) bei der Entstehung der Tuberkulose des Menschen die bedeutendste Rolle zuschreibt, während nach der im Allgemeinen herrschenden Ansicht, wie bereits bemerkt, die Infektion durch Inhalation an erster Stelle steht.⁶

Für tuberkulöse Herderkrankungen können gelegentlich auch Traumen die Veranlassung zum Ausbruch geben.⁷

¹ Schmorl und Geipel. Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 1676ff.

² Nakarai. Ziegl. Beitr. Bd. 24. 1898.

³ F. F. Friedmann. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 129ff.

⁴ Der Autor injizierte unmittelbar nach dem Koitus den Tieren Tuberkelbacillen in die Vagina.

⁵ Diese Ergebnisse stehen den früheren, von Gärtner (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893) bei Studien über experimentelle Erzeugung kongenitaler Tuberkulose erzielten entgegen.

⁶ Nach den statistischen Aufstellungen, die Heubner (Bericht üb. d. Kongr. z. Bekämpfung d. Tub. als Volkskrankheit. Berlin. 1899. p. 283) über die in seiner Klinik während 5 Jahren beobachteten Fälle gegeben hat, darf es „so gut wie sicher gelten, dass die direkte Vererbung des Krankheitskeims in der Ätiologie der Kindertuberkulose keine Rolle spielt“. Auch Virchow (ebenda p. 351) „bestreitet definitiv die Erbllichkeit“.

⁷ Eine Zusammenstellung der Arbeiten über Inokulations- und Konfusionstuberkulose hat Guder (Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öff. San.-Wesen 3. Folge. Bd. 7. 1894) geliefert. — Zur Orientierung über das Gebiet siehe auch die Arbeit von Jordan (Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1744ff.).

Dass die ulceröse Lungenphthise eine Komplikation verschiedener Processe, das Produkt einer gemischten Infektion, darstellt, ist bereits oben (p. 441, Anm. 5) betont worden.

Die ausserordentliche Häufigkeit der Lungenschwindsucht¹ und die erheblichen Quantitäten tuberkelbacillenhaltigen Sputums, welche täglich von den Phthisikern ausgeworfen werden, hatten den Gedanken nahegelegt, dass tuberkulöse Keime überall, wo Menschen wohnen, anzutreffen sind, dass wir sie womöglich mit jedem Atemzuge in uns aufnehmen, und dass es nur dem Mangel an „Disposition“ zuzuschreiben ist, wenn die Mehrzahl der Menschen nicht tuberkulös wird. Wir verdanken Cornet² eine totale Umgestaltung dieser Anschauungen. Cornet hat (im Kochschen Institute) mehrere Jahre daran gearbeitet, die Orte, wo der Tuberkelbacillus ausserhalb des Körpers zu finden ist, zu ermitteln. Er untersuchte in allen nur erdenklichen Lokalitäten, in Wohnungen, Krankenhäusern, in Gefängnissen, auf der Strasse etc. Staub, der sich an den Wänden, auf Möbeln, auf Gesimsen, auf dem Fussboden etc. angesammelt hatte, auf seinen Gehalt an Tuberkulosekeimen. Als Reagens diente das Meerschweinchen, dem der Staub (in steriler Bouillon verteilt) in die Bauchhöhle eingebracht wurde (cf. p. 471). Es geht aus den Cornetschen Untersuchungen das Eine mit grösster Sicherheit hervor, dass von einer Ubiquität des Tuberkelbacillus keine Rede ist, sondern dass die Möglichkeit seines Vorkommens nur an oder in solchen Lokalitäten gegeben ist, die mit dem mehr oder weniger dauernden Aufenthalte von phthisischen Personen in Beziehung stehen. Cornet ist nach seinen Untersuchungen aber weiterhin der Ansicht, dass der Tuberkelbacillus sich im Staub resp. in der Luft nicht an

¹ Nach den Ermittlungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes (Köhler. Ber. üb. d. Kongr. z. Bekämpfung d. Tub. als Volkskrankheit. Berlin. 1899. p. 43) hatte das Deutsche Reich in den Jahren 1894/97 eine mittlere Sterblichkeit an Lungentuberkulose von jährlich 2,25 auf 1000 Einwohner bei einer Gesamtsterblichkeit von 21,8. „Die Zahl derjenigen erwachsenen (über 15 Jahre alten) Personen, deren tuberkulöses Leiden soweit vorschreitet, dass eine Krankenhausbehandlung notwendig wäre, wird im Deutschen Reiche auf mindestens 226 000 jährlich geschätzt“ (ebenda p. 45). — Über die Mortalität an Tuberkulose im Deutschen Reiche (und einigen anderen Staaten Europas) siehe auch Rahts (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 14. 1899. p. 480 ff.). — Über die Verbreitung der Tuberkulose in den europäischen Staaten vergl. Prinzing (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 517 ff.). — Vergl. auch Schjerning, Die Tuberkulose in der Armee. Berlin 1899 (auch Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 333 ff.).

² Cornet. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 5. 1888.

allen Orten findet, wo sich Phthisiker aufhalten, sondern ausschliesslich dort, wo phthisisches Sputum Gelegenheit hat anzutrocknen und dann zu verstäuben. Die Gelegenheit findet sich aber fast ausschliesslich an solchen Orten, wo das Sputum auf den Boden oder in das Taschentuch gespuet wird. Cornet, welcher durch Meerschweinchenimpfung in dem in derartigen Lokalitäten gesammelten Staub lebende Tuberkelbacillen nachwies, und welcher solchen Staub auch für den Menschen (bei der Einatmung) als infektiös betrachtet, sieht in Folge dessen in der allgemeinen Einführung und Benutzung des Spucknapfes, welcher ein Fortschaffen und Unschädlichmachen des Sputums, bevor es vertrocknen kann, ermöglicht, das mächtigste Mittel, die Tuberkulose prophylaktisch einzuschränken. — Hierzu muss bemerkt werden, dass, wie Rubner¹ hervorhebt, die Häufigkeit der Tuberkulose der Wohnungsdichtigkeit parallel geht; durch Schmutz in den Wohnungen, Licht- und Luftmangel wird ihre Verbreitung begünstigt; hier vor Allem hätte die Bekämpfung der Tuberkulose einzusetzen.

Flügge hat übrigens den Nachweis geführt, dass der Tuberkelbacillus nicht bloss dort in der Luft vorhanden ist, wo (zunächst angetrocknetes) phthisisches Sputum verstäubt, sondern dass tuberkelbacillenhaltige „Tröpfchen“ (die sich längere Zeit schwebend in der Luft zu halten vermögen; cf. oben p. 265) auch beim Husten des Phthisikers direkt entstehen können.²

Cornet³ hat in einer besonderen statistischen Arbeit nachgewiesen, dass der dauernde Verkehr mit unreinlichen Phthisikern selbst die kräftigsten Menschen aus den gesündesten Familien, bei denen von einer besonderen Anlage zur Schwindsucht sicher keine Rede ist, der Tuberkulose überantwortet.⁴

¹ Rubner. Ber. üb. d. Kongr. z. Bekämpfung d. Tub. als Volkskrankheit. Berlin. 1899. p. 309.

² Flügge und Laschtschenko. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 42. p. 666. — Nach Untersuchungen, die Heymann im Flüggeschen Institut ausführte (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 44), ist die Hauptmasse der von Phthisikern ausgehusteten Tröpfchen relativ gross und schwer und auf grössere Entfernungen nicht flugfähig. Nur vereinzelte Tröpfchen werden weiter fortgeführt.

³ Cornet, Die Sterblichkeitsverhältnisse in den Krankenpflegeorden. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889.

⁴ Straus (Arch. de méd. exp. et d'anat. path. Bd. 6. 1894) fand virulente Tuberkelbacillen in den Nasenhöhlen gesunder Menschen (Wärter etc.), die sich bei tuberkulösen Kranken aufhielten; diesen Befund zeigten 9 von 29 untersuchten derartigen Personen. Ähnliche Befunde erhob auch A. Moeller (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 211).

Über die Frage, welche Bedeutung tuberkelbacillenhaltige Nahrungsmittel, insbesondere Milch, als Quelle tuberkulöser Ansteckung für den Menschen haben, gehen die Meinungen der Autoren noch erheblich aus einander. Wie bereits oben (p. 444) mitgeteilt, hält R. Koch eine wesentliche Gefahr in dieser Beziehung nicht für vorliegend; nach Behring¹ hingegen wäre die Säuglingsmilch als die Hauptquelle für die Schwindsuchtentstehung anzusehen.² Festgestellt ist, dass in vielen Gegenden die Verkaufsmilch (in geringerem oder grösserem Maasse) Tuberkelbacillen enthält.³ Namentlich finden sich Tuberkelbacillen in der Milch solcher Kühe regelmässig, die an Eutertuberkulose leiden; es können aber auch dann Tuberkelbacillen in der Milch auftreten, wenn keine Eutertuberkulose, ja wenn überhaupt noch keine klinisch wahrnehmbaren Zeichen von Tuberkulose bestehen und die Tiere nur durch den positiven Ausfall der Tuberkulinreaktion (s. unten p. 484) anzeigen, dass sie tuberkulös sind.⁴

Auch in der Verkaufsbutter haben sich, was nach den Erfahrungen mit der Milch nicht auffällig erscheint, Tuberkelbacillen nachweisen lassen.⁵

¹ v. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 692, 1904. p. 194.

² Vergl. hierzu die dieser Ansicht entgegen tretenden Ausführungen von Flügge (Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 269 ff.), sowie die aus dem Flüggeschen Institut stammenden statistischen Arbeiten von Speck und von Heymann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 27 ff. bzw. 45 ff.).

³ So wiesen z. B. Obermüller (Hyg. Rundschau. 1895. No. 19. p. 877) in Berlin, Sacharbekoff (Diss. Petersburg. 1895. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 2. p. 545) in Petersburg, Fiorentini (Giorn. della R. Soc. Ital. d'igiene. 1896. No. 2. p. 62), in Mailand, Buege (Diss. Halle. 1896) in Halle, sowie zahlreiche andere Autoren in der Marktmilch Tuberkelbacillen (durch Meer-schweinchenimpfung) nach.

⁴ Dieser Nachweis wurde zuerst geführt durch Rabinowitsch und Kempner (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 151). Siehe auch Mohler (U. S. Department of agricult. Bureau of animal industry. Bull. No. 44. Washington 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. p. 230).

⁵ Der erste derartige Befund stammt von Roth (Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1894. No. 17. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. p. 376). Von den weiteren einschlägigen Untersuchungen seien folgende erwähnt: Obermüller (Hyg. Rundschau. 1897. No. 14. p. 712 und No. 16. p. 812) fand in 14 untersuchten Proben von Berliner Marktbutter stets Tuberkelbacillen; Groening (Centralztg. für Veterinär-, Viehmarkt- und Schlachthofangelegenheiten. 1897. No. 14 und 15. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. p. 352) fand diese Keime in 8 von 17 untersuchten Butterproben; Petri (Hyg. Rundschau. 1897. No. 16. p. 811) untersuchte mehr als 100 Butterproben und fand in c. 30% Tuberkelbacillen; Rabinowitsch (Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 32. p. 507; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 90 ff.) allerdings gelang es

Auch in Käse¹, ferner in Kefir² wurden Tuberkelbacillen nachgewiesen. Auch in Margarine haben sich Tuberkelbacillen gelegentlich feststellen lassen.³

Zur Gewinnung einer von lebenden Tuberkelbacillen sicher freien Butter wird als zweckmässigstes Verfahren das Pasteurisieren (cf. oben p. 46) des Rahms angesehen.⁴

Die Tuberkulose der Rinder (und Schweine) ist übrigens ständig in der Zunahme begriffen.⁵ —

bei der Untersuchung von 80 Butterproben der verschiedensten Provenienz nicht, Tuberkelbacillen aufzufinden; später (Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 6) fand die Verf. die aus einer bestimmten (Berliner) Handlung bezogene Butter fast regelmässig mit Tuberkelbacillen infiziert. Korn (Arch. f. Hyg. Bd. 36. 1899. p. 64) fand bei Untersuchungen in Freiburg i. Br. in 17 Fällen 4 Mal Tuberkelbacillen in der Butter. u. s. w. (Eine Zusammenstellung der einschlägigen Untersuchungen findet man bei Herr und Beninde [Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 166/167]). Die sämtlichen genannten Untersuchungen wurden mit Hilfe der Einverleibung des Untersuchungsmaterials in den Meerschweinchenkörper angestellt. Nach Obermüller (Hyg. Rundschau. 1899. p. 62) wird die Butter zu den Untersuchungen zweckmässig so vorbereitet: Sie wird zunächst bei 38—40° C. geschmolzen, dann 10 Min. zentrifugiert, auf 40° C. nachgewärmt, wieder 10 Min. zentrifugiert, in Eis zur Erstarrung gebracht; es wird dann der Butterpfropf (mit dem Korkzieher oder einem ähnlichen Instrument) abgehoben, und dann die (fettfreie) Buttermilch den Meerschweinchen intraperitoneal injiziert.

¹ Siehe Hormann und Morgenroth. Hyg. Rundschau. 1898. p. 1083.

² Siehe Rabinowitsch. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 416.

³ Der erste derartige Befund stammt von de Schweinitz (Yearbook of the U. S. Departm. of agricult. for 1895. p. 449). Morgenroth (Hyg. Rundschau. 1899. No. 10 und 22), welcher sich eingehend mit der Frage beschäftigt hat, sieht als hauptsächliche Quelle für die Tuberkelbacillen in der Margarine die zur Buttermilch verwandte Magermilch an, ferner auch die in dem zur Verwendung kommenden Fett eingeschlossenen Lymphdrüsen. — Auch Annett (Lancet. Jan. 20. 1900) fand Tuberkelbacillen in Margarine.

⁴ Auf Grund der vorliegenden Erfahrungen kommt Herr (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 197; Arbeit aus dem Flüggeschen Institut) dazu, eine 2 Min. lange Erhitzung des Rahms auf 85° C. in Pasteurisierapparaten mit sog. gezwungener Rahmführung zu empfehlen. — Über Pasteurisierung des Rahms im Haushalt siehe Jaeger (Hyg. Rundschau. 1899. No. 16).

⁵ Villaret (Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 411 ff.) teilt bezüglich des Berliner Schlachthofs Folgendes mit: Trotzdem es sich hier nur um ausgesuchtes Vieh handelt, welches bereits die polizeiliche Kontrolle passiert hat, äusserlich gesund erscheint, so fanden sich doch unter den geschlachteten Tieren (meist Rindern und Schweinen) in den 15 Jahren von 1883 bis 1898: 1883/88 7,95, 1888/93 21,13, 1893/98 32,59 auf je 1000 Tiere mit Tuberkulose behaftet. Die Tuberkulose der Rinder allein stieg von einem Minimum von 17,88‰ (1884/85) auf 208,30‰ (1897/98); d. h. über ein Fünftel der vor der Schlachtung gesund erscheinenden Rinder erwies sich in diesem Jahre

Im Jahre 1890 machte Koch¹ Mitteilungen über Heilungsvorgänge, die er bei tuberkulösen Tieren beobachtet hatte: Koch hatte, wie er angab, Substanzen gefunden, welche im Tierkörper das Wachstum der Tuberkelbacillen aufzuhalten im Stande sind. Koch teilte mit, „dass Meerschweinchen, wenn man sie der Wirkung einer solchen Substanz aussetzt, auf eine Impfung mit tuberkulösem Virus nicht mehr reagieren, und dass bei Meerschweinchen, welche schon in hohem Grade an allgemeiner Tuberkulose erkrankt sind, der Krankheitsprocess vollkommen zum Stillstand gebracht werden kann, ohne dass der Körper von dem Mittel etwa anderweitig nachteilig beeinflusst wird“. (Eine komplette dauernde Heilung der Tuberkulose tritt bei derartig behandelten Meerschweinchen, wie wir weiter unten [p. 481] sehen werden, nicht ein. Die Tiere gehen, wenn auch später als nicht behandelte, an Tuberkulose zu Grunde.) Koch² berichtete weiter über Versuche, die mit dem Mittel am tuberkulösen Menschen angestellt waren, und die — soweit sich bei der geringen Zahl der Versuche und der Kürze der Beobachtungszeit urteilen liess — gezeigt hatten, dass auch beim Menschen der tuberkulöse Process durch die Behandlung mit dem Mittel zum Stillstand gebracht werden kann. Koch betonte ferner die spezifische Wirkung des Mittels auf tuberkulöse Prozesse und damit seine Bedeutung für die Diagnosticierung zweifelhafter Fälle. In einer weiteren Mitteilung (1891) gab Koch³ die Principien der Herstellung des Mittels und den Weg an, auf welchem er zu seiner Entdeckung gelangt war:⁴ Koch hatte beobachtet, dass sich gesunde Meerschweinchen nach der Impfung mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen ganz anders verhalten als bereits tuberkulöse Meerschweinchen, an welchen dieselbe Impfung vorgenommen wird. Bei den gesunden Tieren verklebt nach der Tuberkelbacillenimpfung in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen; erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht

als tuberkulös. Bei den Schweinen stiegen die Zahlen von 10,35‰ (1883/88) auf 26,58‰ (1893/98). — In Leipzig wurden, wie Ostertag (Handbuch der Fleischschau. 5. Aufl. Stuttgart. 1904. p. 531) mitteilt, 1888 11‰, 1890 22‰, 1896 33‰, 1899 33‰, 1902 36‰ der geschlachteten Rinder tuberkulös befunden.

¹ R. Koch. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1890. Verhandl. Bd. 1. p. 46.

² R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 46 a. Extra-Ausgabe.

³ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1891. p. 101.

⁴ In der folgenden Schilderung halte ich mich meist wörtlich an die Kochschen Veröffentlichungen.

und bis zum Tode des Tieres eine ulcerierende Stelle bildet. Bei bereits tuberkulösen Tieren verklebt die kleine Impfwunde auch Anfangs; aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage wird die Impfstelle und dann auch die nächste Umgebung derselben hart und dunkler gefärbt; und es stellt sich dann in den nächsten Tagen immer deutlicher heraus, dass die so veränderte Haut nekrotisch ist; sie wird schliesslich abgestossen, und es bleibt dann eine flache Ulceration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne dass die benachbarten Lymphdrüsen inficiert werden. So wie sich aber die gesunden und die bereits tuberkulösen Tiere nach der Impfung mit lebenden Bacillen verschieden von einander verhalten, so verhalten sie sich auch nach der Injektion abgetöteter Tuberkelbacillenreinkulturen in verschiedener Weise. Gesunden Meerschweinchen können wässrige Aufschwemmungen von durch Hitze oder auf andere Weise abgetöteten Tuberkelbacillenkulturen in grosser Menge unter die Haut gespritzt werden, ohne dass etwas Anderes als eine lokale Eiterung entsteht.¹ (Die Eiterung wird veranlasst durch eine in den Bacillen selbst vorhandene chemische Substanz, welche sich künstlich nur schwierig aus diesen Zellen extrahieren lässt; vergl. oben p. 88, sowie unten das Kapitel „Eitermikrokokken“.) Tuberkulöse Meerschweinchen dagegen werden schon durch Injektion von sehr geringen Mengen solcher abgetöteten Kulturen getötet (je nach der Dosis in 6—48 Stunden). Eine Dosis, welche eben nicht mehr ausreicht das Tier zu töten, kann eine ausgedehnte Nekrose im Bereiche der Injektionsstelle bewirken. Wird die Aufschwemmung noch weiter verdünnt, dann bleiben die Tiere nach der Injektion am Leben; werden die Injektionen mit ein- bis zweitägigen Pausen fortgesetzt, so zeigen die Tiere bald eine merkliche Besserung ihres Zu-

¹ Werden die Versuchsbedingungen so gewählt, dass die Tiere nach der Injektion der toten Tuberkelbacillenleiber längere Zeit am Leben bleiben, so kann man, wie Prudden und Hodenpyl (New York med. Journ. 1891. — ref. Baumg. Jahresber. 1891. p. 778) feststellten, nach intraperitonealer, intrapleuraler, intravenöser Einspritzung Knötchenbildung in den Organen beobachten; es handelt sich um riesenzellenhaltige Granulationsknötchen, welche aber nicht etwa als echte Tuberkel anzusehen sind, überhaupt nichts Spezifisches darstellen, sondern, wie Baumgarten (B.s Jahresber. 1891. p. 779, Anm.) betont, mit korpuskulärem Material der verschiedensten Art hervorgerufen werden können. Der durch totes Material hervorgerufenen Knötchenbildung geht — zum Unterschiede von dem echten Tuberkel — der progressive Charakter ab; echte Tuberkulose kann nur durch den lebenden Tuberkelbacillus hervorgerufen werden (s. auch Baumgarten. B.s Jahresbericht 1900. p. 340, Anm.).

standes. Die (primäre) ulcerierende Impfwunde verkleinert sich und vernarbt schliesslich, was ohne eine derartige Behandlung niemals der Fall ist; die geschwollenen Lymphdrüsen verkleinern sich; der Ernährungszustand wird besser, und der Krankheitsprocess kommt, wenn er nicht bereits zu weit vorgeschritten ist und das Tier an Entkräftung zu Grunde geht, zum Stillstand. — „Damit war die Grundlage für ein Heilverfahren gegen Tuberkulose gegeben.“

Koch fand dann weiter, dass ein mit 50 proc. Glycerinlösung hergestellter Auszug aus Tuberkelbacillenkulturen in derselben Weise zu heilenden Injektionen gegen Tuberkulose benutzt werden kann wie die Aufschwemmung abgetöteter Kulturen. Über die Herstellung dieses Glycerinextraktes, dem später die Bezeichnung „Tuberculinum¹ Kochii“ beigelegt wurde, hat Koch² genauere Mitteilungen gemacht.³ Der in das Glycerinextrakt übergehende wirksame Körper ist in absolutem Alkohol unlöslich; er ist nach Koch mit Wahrscheinlichkeit ein Derivat von Eiweisskörpern und steht diesen nahe, ist aber kein „Toxalbumin“ (cf. p. 87), da er hohe Temperaturen (Siedetemperaturen) erträgt und im Dialysator leicht und schnell durch die Membran geht.

Spätere Arbeiten, welche aus dem Kochschen Institute hervorgegangen sind, haben die genauere Angabe gebracht, dass die in Vorstehendem geschilderte Heilung der Tuberkulose des Meerschweinchens nicht als eine definitive Heilung des gesamten tuberkulösen Processes, der sich in dem Meerschweinchenkörper (nach der Impfung des Tieres am Bauche) abspielt, aufgefasst werden darf. Pfuhl⁴ teilt mit, dass tuberkulöse Meerschweinchen durch die Behandlung mit dem Tuberkulin bis zu 19 Wochen nach der Infektion am Leben erhalten werden können, während nicht behandelte Tiere im Durchschnitt 9 Wochen nach der Infektion zu Grunde gehen. Während aber die unbehandelten Tiere an einer hauptsächlich in den Unterleibsorganen (Leber, Milz) lokalisierten (cf. p. 471) Tuberkulose sterben und eine nur wenig vorgeschrittene Lungentuberkulose darbieten, so

¹ Das Wort „Tuberkulin“ wurde zuerst von Pohl-Pincus (1884) gebraucht; cf. Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 108.

² R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1891. p. 1189. Dasselbst wird auch über Versuche berichtet, das wirksame Princip aus dem Mittel zu isolieren.

³ Das Präparat ist unter dem Namen „Tuberculinum Kochii (Alt-Tuberkulin)“ von den „Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning“ zu Höchst a. M. zu beziehen.

⁴ E. Pfuhl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1891.

zeigt sich bei der Obduktion der behandelten Tiere die Unterleibstuberkulose und die Tuberkulose der Impfstelle günstig beeinflusst (in Rückgang begriffen)¹, die Lungentuberkulose aber so erheblich vorgeschritten, dass sie für den Tod der Tiere wohl in erster Linie verantwortlich gemacht werden muss. Die Lungentuberkulose des Meerschweinchens scheint durch das Kochsche Mittel gar nicht beeinflusst zu werden. Ebenso wie Pfuhl konstatierte auch KITASATO² nur eine Verlängerung der Lebensdauer der tuberkulösen Meerschweinchen durch die Tuberkulinbehandlung. (Entsprechende Erscheinungen beobachtet man auch, wenn man Meerschweinchen zunächst mit Tuberkulin behandelt und dann erst mit Tuberkelbacillen impft. So vorbehandelte Tiere lassen sich, wie Bonhoff³ gefunden hat, mitunter ein Jahr und länger am Leben erhalten. Je länger sie leben, um so stärker sind die tuberkulösen Lungenveränderungen beim Tode.)

Nach Koch⁴ tötet das Tuberkulin nicht etwa die Tuberkelbacillen ab, sondern es bringt das tuberkulöse Gewebe, und zwar das lebende tuberkulöse Gewebe, zum Absterben. Über die Art und Weise, wie wir uns die spezifische Wirkung des Mittels auf das tuberkulöse Gewebe vorzustellen haben, hat Koch⁵ folgende Hypothese aufgestellt: Die Tuberkelbacillen producieren bei ihrem Wachstum in den lebenden Geweben ebenso wie in den künstlichen Kulturen gewisse Stoffe, welche die lebenden Elemente ihrer Umgebung, die Zellen, in verschiedener Weise, und zwar nachteilig, beeinflussen. Darunter befindet sich ein Stoff, welcher in einer gewissen Konzentration lebendes Protoplasma tötet und so verändert, dass es in den von Weigert als Koagulationsnekrose (cf. oben p. 448) bezeichneten Zustand übergeführt wird. In dem nekrotisch gewordenen Gewebe findet der Bacillus dann so ungünstige Ernährungsbedingungen, dass er nicht weiter zu wachsen vermag, unter Umständen selbst schliesslich abstirbt. Auf grosse Entfernung vermag der einzelne Bacillus Nekrose nicht zu bewirken; denn sobald die Nekrose eine gewisse Ausdehnung erreicht

¹ Nach Baumgarten, Czaplewski und Roloff (cf. die Baumgartenschen Ausführungen im Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 371) wird die Nierentuberkulose der Meerschweinchen nicht zurückgebildet, sondern sie bleibt zurück unter dem Einflusse der Tuberkulinbehandlung.

² KITASATO. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892.

³ Bonhoff. Hyg. Rundschau. 1896. p. 145.

⁴ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 46 a. Extra-Ausgabe.

⁵ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 3.

hat, nimmt das Wachstum des Bacillus und damit die Produktion der nekrotisierenden Substanz ab, und es tritt so eine Art von gegenseitiger Kompensation ein. Würde man nun künstlich in der Umgebung des Bacillus den Gehalt des Gewebes an nekrotisierender Substanz steigern, dann würde sich die Nekrose auf eine grössere Entfernung ausdehnen, und es würden sich damit die Ernährungsverhältnisse für den Bacillus viel ungünstiger gestalten, als dies gewöhnlich der Fall ist. Teils würden alsdann die in grösserem Umfange nekrotisch gewordenen Gewebe zerfallen, sich ablösen und, wo dies möglich ist, die eingeschlossenen Bacillen mit fortreissen und nach aussen befördern; teils würden die Bacillen so weit in ihrer Vegetation gestört, dass es viel eher zu einem Absterben derselben kommt, als dies unter gewöhnlichen Verhältnissen geschieht. Gerade in dem Hervorrufen solcher Veränderungen besteht wahrscheinlich die Wirkung des Mittels.

Das Glycerinextrakt enthält von der wirksamen Substanz nach der Schätzung Kochs Bruchteile eines Procentes. Von dem Glycerinextrakt kann einem gesunden Meerschweinchen eine Dosis bis zu 2 cem subkutan beigebracht werden, ohne dass es merklich dadurch beeinflusst wird. Der gesunde erwachsene Mensch wird bereits durch eine Dosis von 0,25 cem intensiv beeinflusst. Auf Körpergewicht berechnet ist also $\frac{1}{1500}$ von der Menge, welche beim Meerschweinchen noch keine merkliche Wirkung hervorbringt, für den Menschen sehr stark wirkend. Koch schildert die Wirkung einer Dosis von 0,25 cem, die er sich selbst am Oberarm subkutan injizierte, folgendermassen: „Drei bis vier Stunden nach der Injektion Ziehen in den Gliedern, Mattigkeit, Neigung zum Husten, Atembeschwerden, welche sich schnell steigerten; in der fünften Stunde trat ein ungewöhnlich heftiger Schüttelfrost ein, welcher fast eine Stunde andauerte; zugleich Übelkeit, Erbrechen, Ansteigen der Körpertemperatur bis zu $39,6^{\circ}$; nach etwa 12 Stunden liessen sämtliche Beschwerden nach, die Temperatur sank und erreichte bis zum nächsten Tage wieder die normale Höhe; Schwere in den Gliedern und Mattigkeit hielten noch einige Tage an, ebenso lange Zeit blieb die Injektionsstelle ein wenig schmerzhaft und gerötet.“

Die untere Grenze der Wirkung des Glycerinextrakts liegt für den gesunden Menschen ungefähr bei 0,01 cem. Die meisten Personen reagierten in den Kochschen Versuchen auf diese Dosis nur noch mit leichten Gliederschmerzen und bald vorübergehender Mattigkeit. Bei einigen trat ausserdem noch eine leichte Temperatursteigerung ein bis zu 38° oder wenig darüber hinaus. Ganz anders reagieren Tuber-

kulöse (Erwachsene), wenn ihnen eine derartige Dosis¹ injiziert wird; bei diesen tritt sowohl eine starke allgemeine wie auch eine örtliche Reaktion ein. Die allgemeine Reaktion besteht in einem, in der Regel 4—5 Stunden nach der Injektion eintretenden, mit Schüttelfrost beginnenden, 12—15 Stunden dauernden Fieberanfall, welcher mit Gliederschmerzen, Hustenreiz, grosser Mattigkeit, öfters auch mit Übelkeit und Erbrechen verbunden ist. Die örtliche Reaktion kann am besten bei solchen Kranken beobachtet werden, deren tuberkulöse Affektion zu Tage liegt, also z. B. bei Lupuskranken. Einige Stunden nach der (an einer entfernten Körperstelle gemachten) Injektion fangen die lupösen Stellen an zu schwellen und sich zu röten. Die Schwellung und Rötung, welche gewöhnlich bereits vor dem Beginne des Frostanfalles eintritt, wird während des Fiebers stärker und kann zur Nekrose des lupösen Gewebes führen, welches dann später abgestossen wird. In ähnlicher Weise tritt eine örtliche Reaktion bei allen im Körper vorhandenen Tuberkuloseherden, aber nur bei diesen, auf.

Zu bemerken ist übrigens, dass (1891) Römer² sowie H. Buchner³ auf Grund ihrer Versuche (an Tieren) zu der Anschauung gelangt sind, dass dieselben Einwirkungen auf den Organismus, wie sie das Tuberkulin hervorbringt, auch den Proteinen (cf. oben p. 88) anderer (von dem Tuberkelbacillus verschiedener) Bakterienarten zukommen, dass dem Kochschen Tuberkulin also der spezifische Charakter abgeht. Zu ähnlichen Ergebnissen sind auch Metschnikoff und Roudenko⁴ gekommen. —

In der Praxis hat sich die diagnostische Bedeutung des Kochschen Tuberkulins durchaus bewährt. Speciell in der Tiermedizin leistet dasselbe — zur Erkennung der Tuberkulose *intra vitam* beim Rinde — unschätzbare Dienste.⁵ In Dänemark ist es den Be-

¹ Bei Phthisikern muss man mit viel geringeren Dosen arbeiten; hier sind die Reaktionen am allerheftigsten.

² Römer. Wien. klin. Wochenschr. 1891. No. 45.

³ H. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1891. No. 49.

⁴ Metschnikoff und Roudenko. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 574.

⁵ Vergl. hierüber die zusammenfassenden Referate von Nocard (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. p. 44ff.), von Eber (Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. No. 9/10); vergl. ferner Nocard (Acad. de méd. Paris. 8. und 25. Febr. 1896. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. p. 645), auch das Referat über Nocard (Centr. f. Bakt. Bd. 22. 1897. p. 566), ferner Feser (Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Path. 19. Suppl.-Heft 1896. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. p. 275); Virchow (Ber. üb. d. Congr. z. Bekämpfung. d. Tub. als Volkskrank-

mühungen von Bang zu danken, dass das „Tuberkulingesetz“ vom 14. April 1893 zu Stande gekommen ist, auf Grund dessen der Staat den Besitzern von Rindviehbeständen bei der Bekämpfung der Tuberkulose unter den Tieren hülffreiche Hand bietet. Das Princip, nach welchem in Dänemark verfahren wird, beruht darauf, dass die sämtlichen Tiere eines Bestandes zunächst der (kostenfreien) Tuberkulinprobe unterworfen werden, dass nachher die reagierenden von den nicht reagierenden Tieren getrennt werden; die gesunden Tiere werden in einem desinfizierten Stalle aufgestellt, und hier werden auch die von zwar reagierenden, aber sonst anscheinend gesunden Kühen geborenen Kälber untergebracht, und zwar unmittelbar nach der Geburt. Die weitere Aufzucht dieser Kälber (die bei der Geburt meist ganz gesund sind) erfolgt dann mit Hülfe von Milch, die durch Erhitzen sicher tuberkelbacillenfrei gemacht wurde. Die gesunden Tierbestände werden weiterhin in grösseren Pausen zur Kontrolle wiederholt der Tuberkulinprobe unterzogen.¹

Kanda² hat vor Kurzem angegeben, dass für die Diagnose der Rindertuberkulose ein Tuberkulin, welches aus vom Rinde stammenden Tuberkelbacillen hergestellt ist, zweckmässiger und zuverlässiger sei als ein aus Menschentuberkulosebacillen hergestelltes; die Reaktionen sollen bei dem ersteren rapider und stärker sein.

Nach Behring³ besitzen (tuberkulosefreie) Pferde eine angeborene relativ starke Tuberkulinempfindlichkeit.

Was die therapeutische Anwendung des Tuberkulins bei dem tuberkulösen Menschen angeht, so lassen sich die seit dem Bekanntwerden des Mittels gesammelten Erfahrungen im Wesentlichen

heit. Berlin 1899. p. 350); E. Salmon (Yearbook of Departm. of agricult. for 1901. p. 581 ff.). — Johné (Baumg. Jahresber. 1900. p. 331) warnt davor, bei der Verwendung des Tuberkulins zur Erkennung der Rindertuberkulose voreilig von Fehldiagnosen zu reden. Bei typischer Reaktion könne man erst dann von Fehldiagnose sprechen, „wenn man das ganze Rind in millimeterstarke Schnitte zerlegt und hierbei makroskopisch und mikroskopisch keine Tuberkel gefunden“ habe. Nach Citierung eines besonders typischen Falles seiner Beobachtung sagt er weiter: „Wie viele solcher Fälle, wie viele kleine frische tuberkulöse Herde mögen in der Lunge, in den Knochen und Gelenken übersehen werden und dann zu den sog. Fehldiagnosen Veranlassung geben!“

¹ Zur genaueren Orientierung über die genannten Verhältnisse siehe die ausführliche Studie von B. Bang (Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. und vergl. Path. Bd. 22. 1895. p. 1).

² Kanda. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47. 1904. p. 209 (Arbeit aus dem Institut von Kitasato in Tokio).

³ v. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 691.

dahin zusammenfassen, dass erstens (wie das Koch übrigens gleich Anfangs betont hat) nicht jeder Fall von Tuberkulose sich für die Tuberkulinbehandlung eignet; es sind einer günstigen Beeinflussung durch Tuberkulin nur Fälle von beginnender, und im Speziellen nur von unkomplizierter Tuberkulose zugänglich.¹ Fälle von komplizierter Tuberkulose (cf. p. 441, Anm. 5; p. 475) eignen sich nicht. Zweitens sind stürmische Reaktionen nach den einzelnen Injektionen weder erforderlich noch wünschenswert. Sie sind durchaus zu vermeiden.² Wesentlich ist, die spezifische Reizbarkeit des tuberkulösen Gewebes möglichst lange zu erhalten und sie nicht, wie das bei grossen Dosen und schnellen Steigerungen der Fall ist, vorzeitig zu vernichten.³

Bezüglich der Bestimmung des Wirkungswertes des Tuberkulins vergl. Dönitz.⁴

Später (1897) hat dann Koch⁵ „über neue Tuberkulinpräparate“ berichtet, welche er hergestellt hat, und von denen namentlich das eine nach Kochs Ansicht die Eigenschaft besitzt, den Organismus gegen die Infektion mit Tuberkulose direkt zu immunisieren.

Koch nahm gut getrocknete Tuberkelbacillenkulturen und verarbeitete sie ohne irgend welchen Zusatz im Achatmörser mit einem Achatpistill längere Zeit. Die Tuberkelbacillen werden hierbei mechanisch zertrümmert; in der bearbeiteten Masse nehmen die durch Färbung nachweisbaren Bacillen ab, und es bleiben schliesslich nur noch wenige Tuberkelbacillen übrig. Um auch diese zu entfernen, wurde die Substanz in destilliertem Wasser verteilt und zentrifugiert. Hierbei wurde eine weisslich opaleszierende, durchsichtige, bacillenfrie Flüssigkeit („TO“) gewonnen, welche bei der Prüfung am leben-

¹ cf. Petruschky. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 14.

² Über die ersten Gefahren, welche stürmische Reaktionen mit sich führen können, vergl. die von Virchow in der Berliner medicinischen Gesellschaft am 7. Januar 1891 und in den sich anschliessenden Sitzungen gemachten Mitteilungen (Berl. klin. Wochenschr.). Es ist durch dieselben zur hohen Wahrscheinlichkeit erhoben worden, dass bei dem Auftreten stürmischer Reaktionen eine Verbreitung der Tuberkelbacillen von dem beeinflussten tuberkulösen Herde aus in den Körper hinein und im Anschlusse daran die Entwicklung miliärer Tuberkulose erfolgen kann.

³ cf. Ehrlich. 7. internat. Congr. f. Hyg. und Demogr. London 1891. (Centr. f. Bakt. Bd. 10. 1891. p. 811.)

⁴ Dönitz. Klin. Jahrb. Bd. 7. 1899. Sep.-Abdr. p. 15.

⁵ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 14. p. 209 ff.

den Organismus in ihren Eigenschaften dem gewöhnlichen Tuberkulin sehr nahe steht.

Der Bodensatz, welcher sich bei dem Centrifugieren ausgeschieden hatte, wurde wieder getrocknet, im Mörser zerrieben, wiederum in Wasser aufgeschwemmt, centrifugiert u. s. f. Auf diese Weise liess sich schliesslich die gesamte Masse der Tuberkelbacillenkultur in eine Reihe von vollständig klaren Flüssigkeiten verwandeln, von denen sich die erste, oben mit „TO“ bezeichnete, in ihren Eigenschaften von den weiteren Flüssigkeiten unterscheidet; die letzteren aber sind unter einander nicht verschieden; Koch bezeichnet sie mit „TR“.

TR hat nach Koch ganz entschieden immunisierende Eigenschaften, während TO die letzteren nur in sehr geringem Grade zeigt. Die bei Injektion des gewöhnlichen Tuberkulins oder des TO in den Körper tuberkulöser Individuen auftretenden Reaktionen zeigen sich bei TR nur dann, wenn grosse Dosen genommen werden; die eigentliche Wirkung von TR hat mit diesen Reaktionen nichts zu tun. Koch sucht bei Verwendung von TR die Reaktionen möglichst zu vermeiden und den Kranken durch allmähliche Steigerung der Dosis, und zwar so schnell als möglich, aber auch mit möglichster Schonung, für grössere Dosen unempfindlich zu machen, d. h. ihn gegen TR und damit — wie Koch annehmen zu dürfen glaubt — auch gegen die Tuberkelbacillen selbst zu immunisieren.

Bei der Herstellung von TR sind nur hochvirulente junge Kulturen zu verwenden. (Koch findet, dass die in den Laboratorien lange Zeit fortgezüchteten Kulturen in der Regel an Virulenz sehr verloren haben.) Die Herstellung des Mittels im Grossen haben die „Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning“ übernommen. Die von dort zu erhaltende Flüssigkeit, „Neues Tuberkulin Koch (Tuberkulin TR)“ ist zum Schutze vor Zersetzungen mit einem Zusatz von 20% Glycerin versehen.

Bei¹ der Immunisierung gesunder und der Behandlung kranker Tiere kommt Alles darauf an, möglichst grosse Dosen beizubringen. Natürlich müssen dieselben so bemessen sein, dass sie noch gut resorbiert werden, was sich leicht an dem Verhalten der Infiltration an den Injektionsstellen beurteilen lässt. Unter Einhaltung dieser Bedingungen ist es Koch gelungen, eine grössere Anzahl von Meerschweinchen vollkommen zu immunisieren, so dass sie wiederholte Impfungen mit virulenten Kulturen ertragen haben, ohne infiziert zu werden. Die Impfstellen verschwanden spurlos, und die

¹ In Folgendem halte ich mich fast wörtlich an die Kochsche Publikation.

der Impfstelle benachbarten Inguinaldrüsen waren noch Monate nach der Impfung in einigen Fällen ganz unverändert, in anderen nur ein wenig vergrößert, aber ohne sichtbare tuberkulöse Veränderungen: Tuberkelbacillen konnten in ihnen nicht aufgefunden werden.

Bei Meerschweinchen, welche nach geschעהener tuberkulöser Infektion Injektionen mit TR erhalten hatten, wurden ausnahmslos mehr oder weniger bedeutende regressive Veränderungen an den beim Beginn der Behandlung bereits tuberkulös gewesenen Organen gefunden. Namentlich zeigte sich das an Leber und Milz. Im Allgemeinen hat Koch bei diesen Versuchen den Eindruck gewonnen, dass die volle Immunisierung etwa 2—3 Wochen nach der Applikation grösserer Dosen eintritt. Eine Heilung tuberkulöser Meerschweinchen gelingt deswegen nur, wenn die Behandlung frühzeitig, schon 1—2 Wochen nach der Impfung, eingeleitet wird.¹

Die letztere Regel gilt nach Koch auch für den tuberkulösen Menschen, dessen Behandlung man nicht zu spät beginnen soll. Ein Kranker, dessen Zustand nur noch wenige Monate Lebensfrist gestattet, hat keinen Nutzen davon zu erwarten. Ebenso wenig sind Kranke mit Komplikationen (sekundären, durch Streptokokken bedingten Processen etc.) für die Behandlung geeignet. „Kranke, deren Temperatur über 38° C. hinausgeht, sind für die spezifische Behandlung der Tuberkulose nur noch ausnahmsweise zugänglich.“ Wie Koch angibt, hat er TR bei einer ziemlich grossen Zahl geeigneter Kranken und namentlich auch bei Lupuskranken angewendet und hat bei denselben ausnahmslos eine bedeutende Besserung erreicht. Irgend welche beängstigenden Nebensymptome oder eine sonstige Beeinträchtigung der Gesundheit, welche dem Präparate zugeschrieben werden könnten, hat Koch in keinem Falle gesehen.

Soweit die Kochsche Publikation. — Was das im Handel befindliche TR angeht, so sind Anfangs von den verschiedensten Seiten Klagen laut geworden bezüglich aller möglichen bakteriellen Verunreinigungen und bezüglich ungleichmässiger Wirksamkeit des Präparates. Was die bakteriellen Verunreinigungen betrifft, so hat man gelegentlich sogar (Trudeau und Baldwin², Huber³) lebende

¹ Baumgarten und Walz (Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 587) berichten über Versuche, die sie mit TR an tuberkulös inficierten Kaninchen und Meerschweinchen anstellten. Heilungsvorgänge vermochten sie nicht nachzuweisen; die behandelten Tiere starben eher als die unbehandelten.

² Trudeau und Baldwin. New York Medical News. 28. Aug. 1897. — ref. Hyg. Rundschau. 1898. No. 1. p. 28.

³ Huber. Berl. klin. Wochenschr. 1898. No. 7.

Tuberkelbacillen nachzuweisen vermocht. Über den therapeutischen Nutzen des TR für den tuberkulösen Menschen gehen die Ansichten der Autoren aus einander.¹

Handelt es sich bei dem TR um eine Lösung von Substanzen, welche einen Teil der Leibessubstanz des Tuberkelbacillus ausmachen, so hat H. Buchner² auf eine andere Weise den Zellsaft des Tuberkelbacillus gewonnen, nämlich durch Auspressen der Kulturen bei hohem Druck (400 — 500 Atm.). Er benutzte hier ein von Ed. Buchner bei Hefezellen angewandtes Verfahren (siehe hinten unter „Alkoholgärung“). Hahn³ hat über Behandlung tuberkuloseinficiierter Meerschweinchen mit diesem „Tuberkuloplasmin“ berichtet, die z. T. günstigen Erfolg hatte.

Bei Gelegenheit von Studien über Agglutination der Tuberkelbacillen (vergl. p. 492) hat R. Koch⁴ (1901) ein weiteres aus Tuberkelbacillen hergestelltes Präparat angegeben: „Neu-Tuberkulin Koch (Bacillenemulsion)“⁵; dasselbe stellt eine Aufschwemmung pulverisierter (getrockneter und zu Staub zerriebener) Tuberkelbacillen in 50 proc. Glycerinwasser dar.⁶ Nach subkutaner bzw. intravenöser Einverleibung in den Körper tuberkulöser Patienten sah Koch eine Steigerung des Agglutinationswertes des Blutserums eintreten⁷; auch Besserung des Befindens wurde beobachtet.

Die aus Tuberkelbacillen hergestellten Präparate, mit welchen wir uns vorstehend (p. 479 ff.) beschäftigt haben, die Tuberkuline etc., enthalten als wirksame Substanzen Gifte, die dem Leib des Tuberkel-

¹ Siehe Baumgartens Bakt. Jahresber. 1898. p. 485 ff. — Goetsch. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 405 ff. (Nachschrift von R. Koch daselbst p. 410).

² H. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 299.

³ M. Hahn. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 1346.

⁴ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 833.

⁵ Das Präparat ist von den „Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning“ zu Höchst a. M. zu beziehen.

⁶ Auch in diesem Präparat übrigens (vergl. oben p. 488) haben sich gelegentlich lebende Tuberkelbacillen gefunden (siehe Thellung. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 45, 46).

⁷ Dies wurde durch Rumpf und Guinard (Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 135) sowie durch Bandelier (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 322) bestätigt.

bacillus entstammen (vergl. auch oben p. 88). Über Tuberkelbacillengifte siehe weiter u. a. die Arbeiten von Weyl¹, Behring², de Giaksa.³

Was die Frage der Immunisierung des Organismus gegen Tuberkulose bzw. gegen die schädigenden Einwirkungen des Tuberkelbacillus angeht, so haben wir oben (p. 487) erwähnt, dass es (1897) Koch gelang, mit Hilfe des Präparates TR Meerschweinchen immun zu machen.

Bereits 1892 haben Héricourt und Richet⁴ angegeben, dass es durch Impfung mit den Bacillen der Geflügeltuberkulose (vergl. oben p. 442) gelingt, Hunde gegen die Infektion mit menschlichen Tuberkelbacillen zu immunisieren.

Im Jahre 1901 hat dann Behring⁵ ein Verfahren veröffentlicht, welches gestattet, Rinder gegen die deletären Einwirkungen des Bacillus der Rindertuberkulose (Perlsucht) zu immunisieren. Es beruht darauf, dass den Tieren der lebende Bacillus der Menschentuberkulose intravenös injiziert wird. Der neuerdings von Behring angewendete Impfstoff besteht aus lebenden Tuberkelbacillen, die in trockener Form zur Anwendung gelangen.⁶ Baumgarten⁷ hat gefunden, dass schon eine einmalige Einverleibung menschlicher Tuberkelbacillen in den Körper des Rindes, und zwar auch eine subkutane, gegen die Infektion mit dem Bacillus der Rindertuberkulose immunisierend wirkt. Im Übrigen ist die Behringsche Entdeckung durchaus bestätigt worden.⁸ Neufeld⁹ hat auch Ziegen und Esel durch intravenöse In-

¹ Th. Weyl. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 7.

² v. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 294; ferner: Diphtherie (Bibliothek v. Coler. Bd. 2. 1901.) p. 91, 92.

³ de Giaksa. Ann. d'ig. sper. 1900. p. 196; s. auch Gioffredi. Rif. med. 1900. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 30. p. 681.

⁴ Héricourt und Richet. Compt. rend. Acad. des sc. 1892. — ref. Baumg. Jahresber. 1892. p. 687.

⁵ v. Behring. Vortrag in Stockholm im Decbr. 1901 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 31. p. 705); v. Behring, Römer und Ruppel. Beitr. z. exp. Ther. Heft 5. Marburg 1902 (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 259).

⁶ Vergl. Römer. Beitr. z. exp. Ther. Heft 7. 1904. p. 88. — Der Impfstoff wird geliefert von Dr. Siebert und Dr. Ziegenbein in Marburg a. Lahn (s. ebenda p. 92).

⁷ Baumgarten. Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 1124.

⁸ Vergl. z. B. Lorenz. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1903. No. 47 ff. (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. p. 524); Schlegel. Berl. tierärztl. Wochenschr. 1903. No. 49 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. p. 661).

⁹ Neufeld. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 653 ff.

jektion lebender menschlicher Tuberkelbacillen gegen Perlsucht immunisiert.

Wichtig ist der Nachweis von F. F. Friedmann¹, dass eine Immunisierung von Warmblütern auch gelingt durch Impfung mit Bacillen, welche den Säugetiertuberkelbacillen zwar nahe verwandt, für Warmblüter aber nicht pathogen sind. Mit seinem Schildkröten-Tuberkelbacillus nämlich (von welchem weiter unten gesprochen werden wird) gelang ihm die Immunisierung von Meerschweinchen gegen die Infektion mit dem Bacillus der Menschentuberkulose. Moeller² ging noch einen Schritt weiter: er fand, dass auch mit nicht pathogenen säurefesten Bacillenarten (vergl. das Kapitel „Pseudotuberkulose“), welche Kaninchen intravenös einverleibt werden, sich ein gewisser Schutz der Tiere gegen Tuberkulose erreichen lässt. [Der Autor übrigens injizierte sich selbst behufs der Immunisierung (1 Mal subkutan und 3 Mal intravenös) seinen Bacillus der Blindschleiehtuberkulose (s. hinten das Kapitel „Bakterien bei Kaltblütertuberkulose“) und, nachdem er diese Injektionen, ohne zu erkranken, überstanden, den Bacillus der menschlichen Tuberkulose intravenös; auch hiernach trat eine Erkrankung nicht auf.]

Ob und in wie weit die vorgenannten wichtigen Feststellungen sich zum Segen der Menschheit werden ausgestalten lassen, liegt noch in der Zukunft verborgen.

Die Frage der Serumtherapie der Tuberkulose ist vielfach Gegenstand der Forschung gewesen. Héricourt und Richet³ fanden an dem Blute ihrer mit den Bacillen der Geflügeltuberkulose behandelten Hunde (vergl. oben p. 490) immunisierende und heilende Eigenschaften gegenüber der Infektion von Hunden mit den Bacillen aus menschlichem Tuberkulosematerial. Seit dem Jahre 1895 hat ferner Maragliano⁴ das Gebiet der Serumtherapie der Tuberkulose bearbeitet; auf die Einzelheiten kann hier nicht eingegangen werden.⁵ Über

¹ F. F. Friedmann. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 953 ff.

² Moeller. Zeitschr. f. Tub. etc. Bd. 5. — ref. Centr. f. Bakt. Ref. Bd. 36. 1905. p. 196.

³ Héricourt und Richet. Compt. rend. Acad. des sc. 1892. — ref. Baumg. Jahresber. 1892. p. 686.

⁴ Maragliano. Siehe Baumg. Jahresber. 1895. p. 712; 1896. p. 415 ff.; 1897. p. 528; u. s. w.

⁵ Eine zusammenfassende Darstellung über die Maraglianoschen Forschungen sowie über die Serumtherapie der Tuberkulose überhaupt findet man bei Bronstein und L. Fränkel (Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 32. 1902. p.

Tuberkuloseantitoxingewinnung hat ferner z. B. auch Behring¹ berichtet, sowie F. F. Friedmann.²

Ein Gebiet, welches hier noch besprochen werden soll, ist das der Agglutination des Tuberkelbacillus. Im Jahre 1898 haben Arloing und Courmont³ eine Methode angegeben, „homogene“ Kulturen der Tuberkelbacillus herzustellen (vergl. oben p. 374), und mitgeteilt, dass das Blutserum tuberkulöser Individuen — und zwar spontan erkrankter oder künstlich tuberkulös gemachter — fähig sei, die Bacillen in solchen Kulturen zu agglutinieren (vergl. oben p. 371 ff.). In der Folge (1900) machten dann die Autoren⁴ noch die Angabe, dass der Verdünnungsgrad, bei welchem das Blutserum tuberkulöser Menschen die Agglutinationsreaktion noch zeigt, zwischen 1:5 und 1:20 und darüber schwanke; die stärksten Reaktionen beobachtet man bei Fällen mit leichten Veränderungen; bei ausgedehnter Tuberkulose könne die Reaktion ganz fehlen.

Romberg⁵ hat dann darauf aufmerksam gemacht, dass das Agglutinationsphänomen auch an abgetöteten Tuberkelbacillen beobachtet werden kann (cf. oben p. 372); er benutzte ein von Behring hergestelltes Präparat (abgetötete und getrocknete Bacillen wurden zerkleinert und in alkalischem Wasser aufgeschwemmt). In ähnlicher Weise hat auch R. Koch⁶ eine Aufschwemmung zerriebener Tuberkelbacillen zur Anstellung der Agglutinationsreaktion empfohlen. Man bereitet sich dieselbe zweckmässig aus einem von den „Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning“ zu Höchst a. M. zu beziehenden Präparate („Zerriebene Tuberkelbacillen“), welches nach einem bestimmten, dem Präparate beigegebenen Recept leicht in die Form der zu verwendenden Aufschwemmung gebracht werden kann. Bei hochgradig Tuberkulösen (3. Grades) vermisste Koch die Reaktion stets (vergl. die oben citierte Angabe von Arloing und Courmont). Im Übrigen fand Koch, dass wirksame, d. h. den Tuberkelbacillus

481 ff.); vergl. über Maragliano auch Cornet und Meyer (Handbuch d. path. Mikr. von Kolle und Wassermann. Bd. 4. 1904. p. 834).

¹ v. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 68, 293.

² F. F. Friedmann. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1674 ff.

³ S. Arloing und P. Courmont. Compt. rend. Acad. des sc. 1898 9 mai, 8 août, 19 sept. (siehe das Originalreferat der Autoren im Ber. üb. d. Kongr. z. Bekämpfung der Tub. als Volkskrankh. Berlin 1899. p. 229 ff.).

⁴ Arloing und Courmont. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 769.

⁵ E. Romberg. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 275, 295; vergl. auch die Mitteilung des Autors Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 89 ff.

⁶ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 529 ff.

agglutinierende Sera in gleicher Weise auch verwandte Bacillenarten (Bacillen der Geflügeltuberkulose, der Tuberkulose bei Kaltblütern, der säurefesten Butterbacillen u. s. w.) agglutinierten. Dass Koch durch Behandlung tuberkulöser Patienten mit seiner „Bacillenemulsion“ eine Steigerung des Agglutinationswertes ihres Blutserums bewirken konnte, wurde bereits oben (p. 489) mitgeteilt.

Was die Frage der Brauchbarkeit der Agglutinationsreaktion für die Diagnostik der Tuberkulose angeht, so sind die von einer grossen Reihe von Autoren angestellten Prüfungen im Wesentlichen zu einem negativen Ergebnis gelangt.¹

7. Der Bacillus der Hühnertuberkulose (Geflügeltuberkulose).

Die spontan bei dem Geflügel (Hühner, Enten, Fasanen etc.) auftretende Tuberkulose zeigt sich bedingt durch einen Bacillus, welchen Koch² bei seinen Tuberkulosestudien zunächst mit den bei Säugetieren gefundenen Tuberkelbacillen für identisch hielt. Spätere Untersuchungen jedoch, namentlich von Rivolta³ und von Maffucci⁴, haben den Nachweis geliefert, dass ganz bestimmte Unterschiede zwischen den Eigenschaften des Bacillus der Hühnertuberkulose (Geflügeltuberkulose) und denen der Bacillen der Säugetiertuberkulose, der Tuberkelbacillen par excellence, bestehen. Ob es sich hier um verschiedene Arten oder nur um Varietäten einer Art handelt, ist heute noch nicht mit Sicherheit entschieden⁵;

¹ Vergl. die zusammenfassende Darstellung von Eisenberg und Keller (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 549 ff.). Dort (p. 564 ff.) findet man auch eine sorgfältige Aufzählung der Literatur (88 Nummern).

² R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 41.

³ Rivolta. cf. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1889. p. 313.

⁴ Maffucci. La Riforma medica. 1890. No. 119—120. — Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892.

⁵ Fischel (Untersuchungen über die Morphologie und Biologie des Tuberkulose-Erregers. Wien und Leipzig. Braumüller. 1893; ferner Berl. klin. Wochenschr. 1893. No. 41) ist an der Hand seiner Untersuchungen zu dem Schlusse gelangt, dass die Säugetier- und die Hühnertuberkelbacillen nur Ernährungsanpassungen einer und derselben Art darstellen; Courmont (cf. Sem. méd. 1893. p. 420, 421) hat gefunden, dass die Hühnertuberkulosebacillen um so mehr ihre spezifische Virulenz für Vögel verlieren, d. h. um so leichter Säugetiere zu infizieren vermögen, je länger sie auf künstlichem Nährboden fortgezüchtet werden. Nocard (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 564 ff.) brachte Kulturmateriel von Säugetiertuberkulosebacillen, in Kollo-

vergl. über diese Frage auch oben p. 443. (Was im Speziellen die bei Papageien spontan auftretende Tuberkulose angeht, so scheint dieselbe [cf. p. 471, Anm. 3] nicht in das Gebiet der „Geflügeltuberkulose“ zu gehören, sondern eine durch den Bacillus der Säugetiertuberkulose bedingte Erkrankung darzustellen.¹ Auch bei anderen Vogelarten scheint Infektion mit Säugetiertuberkulose gelegentlich spontan vorkommen zu können [Rabinowitsch²]).

Die Bacillen der Hühnertuberkulose sind morphologisch denen der Säugetiertuberkulose sehr ähnlich, erscheinen aber gewöhnlich etwas länger und dünner als die letzteren.

Sie zeigen in ihrem Färbungsverhalten ähnliche Eigenschaften wie der Tuberkelbacillus par excellence. Die Farbstoffe werden aber etwas leichter aufgenommen als von dem letzteren.³ Gegen Entfärbungsmittel (Säuren) zeigt der Hühnertuberkulosebacillus dieselbe Resistenz wie der Bacillus der Säugetiertuberkulose.

Die Bacillen der Hühnertuberkulose lassen sich künstlich züchten; und zwar wachsen sie auf Blutserum, auf Agar, auf Bouillon. Die genannten Nährböden sind sowohl ohne Zusatz von Glycerin oder Traubenzucker als auch mit diesen Zusätzen zu gebrauchen. Das Wachstum ist im Allgemeinen ein etwas schnelleres als das der Bacillen der Säugetiertuberkulose. Was die Frage des Wachstums der Hühnertuberkulosebacillen auf Kartoffeln angeht, so gehen hierüber die Meinungen der Autoren noch aus einander.⁴

Die Temperaturbedingungen für die Züchtung sind von denen der Säugetiertuberkulosebacillen etwas verschieden. Während nämlich (cf. oben p. 450) die letzteren bei 42° C. nicht mehr gedeihen, so wachsen die Bacillen der Hühnertuberkulose bei 42°—43° C.

diumsäckchen (cf. oben p. 317) eingeschlossen, in die Bauchhöhle des Huhns und fand, dass das Material nach mehrmonatlichem Aufenthalt daselbst Eigenschaften angenommen hatte, die sich denjenigen der Geflügeltuberkulosebacillen nähern.

¹ Übrigens sind, wie Cadiot, Gilbert und Roger (Compt. rend. Soc. de biol. 1898. p. 1112) feststellten, Papageien auch für die Infektion mit Hühnertuberkulose empfänglich.

² Rabinowitsch. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1676 ff. Die Verf. hat mehrere Hundert tuberkulosekranke Vögel aus dem Berliner zoologischen Garten seciert und bei der Gelegenheit 34 Tuberkelbacillenstämme isoliert. Hiervon erwiesen sich 2 (von Raubvögeln [Gauklern] stammend) als Säugetiertuberkulose.

³ cf. Marzinowsky. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 763.

⁴ Maffucci (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892. p. 458) erhielt kein Wachstum, Matzuschita (Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 127) „sehr üppiges“.

noch vortrefflich, und zwar ebenso gut wie bei 37° C. Im Allgemeinen findet Wachstum statt zwischen 35° und 45° C. Die Züchtung bei 43° C. hebt die Virulenz durchaus nicht auf. Die genannten Unterschiede zwischen den Temperaturansprüchen der Bacillen der Hühner- und der Bacillen der Säugetiertuberkulose sind bei der verschiedenen Höhe der normalen Körpertemperatur der Vögel und der Säugetiere ohne Weiteres verständlich. (Die normale Rektaltemperatur der Vögel beträgt $41,5^{\circ}$ — $42,5^{\circ}$ C.)

Die künstlichen Kulturen der Hühnertuberkulosebacillen unterscheiden sich in ihrem Aussehen in ganz bestimmter, charakteristischer Weise von denen der Bacillen der Säugetiertuberkulose. Auf festem Nährboden (erstarrtem Blutserum etc.) bemerkt man makroskopisch zuerst nach 6—8—10 Tagen Wachstum. Es bilden sich kleine weissliche Kolonien, wie Flecken oder Punkte von weissem Wachs aussehend. Die Kolonien nehmen an Dicke und Flächenausdehnung mehr und mehr zu und fliessen nach etwa einem Monat mit einander zusammen, einen weissen speckigen Überzug auf dem Nährboden bildend. Überträgt man Material von dieser primären Kultur auf neuen Nährboden, so bilden sich nicht mehr kleine isolierte Kolonien, sondern es entsteht a priori ein weisser Streifen, der die Tendenz zeigt sich über den Nährboden auszubreiten, und der dabei auch an Dickenausdehnung zunimmt. Bei der Entnahme von Teilen der Kultur mit dem Platindraht macht die Kultur stets einen weichen, feuchten Eindruck gegenüber der Kultur der Säugetiertuberkulose, welche stets resistent und trocken erscheint. Mit zunehmendem Alter nimmt die Kultur der Hühnertuberkulose einen gelblichen Farbenton an und wird schleimig und faserig.¹

Auf flüssigen Nährböden (Bouillon, flüssigem Blutserum) gezüchtet erscheint die Kultur als ein sehr feines weissliches Pulver, welches sich an den Wänden des Kulturröhrchens festsetzt und auch Grund und Oberfläche des Nährbodens (letztere als gleichmässig weisses Häutchen) überzieht. Das oberflächliche weisse Häutchen ist leichter zerreiblich als der entsprechende Überzug, welchen die Bacillen der Säugetiertuberkulose auf den flüssigen Nährböden bilden.

Was die Resistenz der Hühnertuberkulosebacillen gegen Erhitzung angeht, so werden sie durch 2stündige Erhitzung auf 65° C. nicht vernichtet; so beeinflusste Kulturen zeigen aber hinterher ein

¹ Über die Wachstumsunterschiede zwischen dem Bacillus der Hühnertuberkulose und dem der menschlichen Tuberkulose siehe auch die Arbeit von Matzuschita (Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 125 ff.).

verlangsamtes Wachstum. Durch 15 Minuten lange Erhitzung auf 70° C. werden die Bacillen der Hühnertuberkulose getötet (cf. oben p. 456).

Die künstlichen Kulturen scheinen sich sehr lange Zeit lebensfähig und unverändert virulent erhalten zu können. Maffucci erhielt mit Kulturen, die seit 2 Jahren nicht umgezüchtet waren, in beiden Richtungen positive Resultate. Auch vertragen die Kulturen monatelanges Austrocknen ohne Schädigung.

Sporenbildung hat man bei dem Bacillus der Hühnertuberkulose bisher ebenso wenig zu statuieren vermocht wie bei den Bacillen der Säugetiertuberkulose (cf. p. 455).

Für die Infektion mit dem Hühnertuberkulosebacillus zeigen sich ganz im Allgemeinen Vögel¹ empfänglich. Die spontane Geflügeltuberkulose, welche mitunter jahrelang unter dem Geflügel eines Hofes herrscht, scheint sich fast ausschliesslich durch congenitale Übertragung fortzupflanzen (Baumgarten²). Die Hauptlokalisation findet sich stets in der Leber; nie tritt die spontane Geflügeltuberkulose primär in der Lunge oder in der Darm-schleimhaut auf; die tuberkulösen Hühner producieren weder tuberkulöses Sputum noch tuberkulösen Kot. Charakteristisch für die Geflügeltuberkulose ist (im Gegensatz zur Säugetiertuberkulose) der sehr langsame, chronische Verlauf und die geringe Veränderlichkeit, welche die tuberkulösen Bildungen in späteren Stadien zeigen. Die tuberkulösen Bildungen sind ganz enorm reich an Bacillen; auch hierin unterscheidet sich die Geflügeltuberkulose von der Säugetiertuberkulose. Riesenzellen, welche in dem Säugetiertuberkel fast stets gefunden werden, sind bei der Geflügeltuberkulose erheblich spärlicher, fehlen aber nicht vollständig.³ Die centrale Zellnekrose des Tuberkels erfolgt bei der Hühnertuberkulose nicht (wie bei der Säugetiertuberkulose) unter Bildung feinkörniger käsiger Massen, sondern unter Bildung einer glasigen Substanz (Cadiot, Gilbert und Roger⁴).

¹ Eine grosse Reihe von Vogelspecies, bei denen Geflügeltuberkulose beobachtet ist, findet man bei Sibley (cf. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1890. p. 324) aufgezählt.

² Baumgarten. Arb. a. d. path.-anat. Inst. zu Tübingen. Bd. 1. 1892. p. 320 und 336 ff.

³ Den ersten Nachweis von Riesenzellen bei Hühnertuberkulose lieferte Weigert (Deutsche med. Wochenschr. 1885. p. 599). Die Literatur über die weiteren hierhergehörigen Befunde (Johns; Cadiot, Gilbert und Roger; Pfander) siehe bei Pfander (Arb. a. d. Gebiete d. path. Anat. und Bakt. a. d. path.-anat. Inst. zu Tübingen. Bd. 1. 1892. p. 317).

⁴ Cadiot, Gilbert et Roger. Soc. de biol. Paris. 18 oct. 1890.

Die künstliche Infektion des Geflügels mit dem Bacillus der Hühnertuberkulose lässt sich durch Einverleibung des Materials in das Unterhautgewebe, in die Bauchhöhle, die Lunge, den Blutstrom erreichen. Auch vom Verdauungstraktus gelingt (nach Weber und Bofinger¹) die Infektion leicht. Die durch die künstliche Infektion tuberkulös gemachten Tiere sterben nach einem bis mehreren Monaten an Tuberkulose, die sich hauptsächlich in Leber und Milz lokalisiert zeigt; die Lunge bleibt meist verschont. Tuberkulöse Hühner übertragen die Krankheit auf den Embryo. — Gegen Säugetiertuberkulose verhalten sich im Gegensatz dazu erwachsene Hühner so gut wie unempfindlich; Hühnerembryonen zeigen eine ganz minimale Empfänglichkeit.

Von Säugetieren hat sich vor Allem das Kaninchen empfindlich für die Infektion mit Hühnertuberkulose erwiesen. Nach subkutaner Impfung zeigen sich zunächst lokale Abscedierungen, denen später Knötchenbildung hauptsächlich in den Lungen folgt. Hier ist also die Lokalisation eine andere als bei dem Geflügel. Nach Weber und Bofinger² lässt sich das Kaninchen auch durch Fütterung leicht mit Hühnertuberkulose infizieren; auch Mäuse sind nach den Autoren der Infektion durch Fütterung (wie auch der subkutanen) zugänglich; die Mäuse gehen nach $\frac{1}{2}$ bis 1 Jahr zu Grunde und zeigen enorme Anhäufungen der spezifischen Bacillen in ihrem Körper, namentlich in der Lunge.³

Das für die Säugetiertuberkulose so hervorragend empfindliche Meerschweinchen zeigt sich gegen die Infektion mit Hühnertuberkulose völlig refraktär. Nach der Einverleibung der Hühnertuberkulosekulturen in den Körper dieses Tieres beobachtet man keine Vermehrung, sondern ein Absterben der eingeführten Bacillen; bei dieser Gelegenheit kommt aber ein in den Hühnertuberkulosekulturen enthaltenes (dem Gift der Säugetiertuberkulosebacillen sehr ähnliches) Gift zur Wirkung auf den Meerschweinchenkörper, welches interstitielle Entzündungen und Atrophien der inneren Organe veranlasst und stets einen gewissen chronischen Marasmus hinterlässt. — Das Huhn wird viel weniger durch dieses Gift beeinflusst.

Ebenso wie das Meerschweinchen ist auch der Hund unempfindlich für die Infektion mit Hühnertuberkulose, selbst bei intravenöser

¹ Weber und Bofinger. Tub.-Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Heft 1. 1904. p. 149.

² Weber und Bofinger. l. c.

³ Vergl. Taf. 5 bei Weber und Bofinger. l. c.

Einverleibung, die, mit Säugetiertuberkulose ausgeführt, bei dem Hunde stets die Entwicklung miliarer Tuberkulose zur Folge hat (cf. p. 471, Anm. 2).

Kälber lassen sich intravenös mit Hühnertuberkulose infizieren (Maffucci¹), ebenso Ziegen (Steriopulo²).

Für die menschliche Pathologie dürfte der Bacillus der Hühnertuberkulose keine Bedeutung besitzen (R. Koch³).

8. Bakterien bei Kaltblütertuberkulose.

In dem Tumor der Bauchwand eines Karpfen fanden (1897) Bataillon, Dubard und Terre⁴ Riesenzellen und Bacillen; die letzteren entsprachen nach ihrer Gestalt und dem Verhalten bei der Färbung Tuberkelbacillen. Sie liessen sich in Reinkultur gewinnen, wuchsen auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden schnell bei 23—25° C.; auch bei 12° fand noch Wachstum statt, über 34° nicht mehr (Dubard⁵). Die Bacillen waren ohne Eigenbewegung, verflüssigten Gelatine nicht. In älteren Agar- und Serumkulturen wurden auch verzweigte Formen (vergl. oben p. 449) beobachtet.

Nach Dubard ist der Bacillus („*Bac. tuberculosis piscium*“) für eine Reihe von Fischspecies pathogen; auch lassen sich Frösche mit dem Bacillus infizieren.⁶ Für Warmblüter ist er nicht pathogen.

Bataillon und Terre haben die Ansicht ausgesprochen, dass der genannte Bacillienstamm als durch Anpassung des Warmblütertuberkelbacillus an den Organismus des Kaltblüters entstanden anzusehen ist. Diese Ansicht wird durch entsprechende Versuche, die mit Tuberkelbacillen der Warmblüter angestellt wurden, gestützt. Von späteren Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten, ist nament-

¹ Maffucci. *La clinica moderna*. 1903. — ref. *Centr. f. Bakt.* I. Bd. 35. p. 169.

² Steriopulo. *Kais. Ges. f. Naturkunde in Moskau*. 4. Oct. 1903. (Or-Bericht *Centr. f. Bakt.* I. Ref. Bd. 34. p. 293).

³ R. Koch. *Deutsche med. Wochenschr.* 1901. p. 551.

⁴ Bataillon, Dubard und Terre. *Soc. de biol. Paris*. 8. Mai und 14. Juni 1897. — ref. *Centr. f. Bakt.* I. Bd. 22. p. 61.

⁵ Dubard. *Revue de la tub.* 1898. p. 13. — ref. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. 1900. p. 549.

⁶ Vergl. Ledoux-Lebard. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. 1900. p. 535 ff. Dasselbst Taf. V. Abbildungen des Bacillus (in Organschnitten etc.).

lich Dieudonné¹ ebenfalls dafür eingetreten, dass Warmblütertuberkelbacillen, in den Körper des Kaltblüters (des Frosches) verimpft, dort sich dem letzteren allmählich anpassen (die Virulenz für den Organismus des Kaltblüters wächst, das Temperaturoptimum für das Wachstum in der künstlichen Kultur geht herunter, u. s. w.). Andererseits sind bei entsprechenden Versuchen an Fischen Nicolas und Lesieur² sowie Hormann und Morgenroth³ zu negativen Resultaten gelangt; und nach Versuchen an Fröschen sprechen sich auch Weber und Taute⁴ dahin aus, dass eine Umwandlung des Säugetiertuberkelbacillus im Kaltblüterorganismus bisher nicht nachgewiesen sei.

Aus der Milz einer Blindschleiche, die mit tuberkulösem Sputum geimpft war, gewann Moeller⁵ (1898) einen dem Tuberkelbacillus morphologisch und im Färbungsverhalten ähnlichen, aber bereits bei 20° C. wachsenden Bacillus („Bacillus der Blindschleichen-tuberkulose“) in Reinkultur; das Temperaturmaximum beträgt nach Moeller⁶ 25° C., das Optimum 22°. Nach Ficker⁷ findet auch bei 37° C. noch Wachstum, wenn auch sehr langsames, statt. Für Kaltblüter ist der Bacillus pathogen. Herr⁸ verimpfte Säugetiertuberkelbacillen auf Blindschleichen; eine Umwandlung der Eigenschaften (Gewinnung der Fähigkeit, bei niedrigen Temperaturen zu wachsen, etc.) vermochte der Autor nicht zu konstatieren. — Über Versuche der Immunisierung des Warmblüters gegen Tuberkulose mit Hilfe des genannten Blindschleichenbacillus ist bereits oben (p. 491) berichtet worden.

Nach den Untersuchungen von Bataillon, Moeller und Terre⁹ sind die vorstehend genannten beiden Arten (der Bacillus der

¹ Dieudonné. Sitz.-Ber. d. phys.-med. Ges. Würzburg. — Or.-Referat Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 44, 2282. Siehe auch Herzog (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 682).

² Nicolas et Lesieur. Comptes rendus. Soc. de biol. 1899. p. 774.

³ Hormann und Morgenroth. Hyg. Rundschau. 1899. No. 17.

⁴ Weber und Taute. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1020.

⁵ Moeller. Wiener med. Wochenschr. 1898. p. 2359.

⁶ Moeller. Zeitschr. f. Tub. etc. Bd. 5. — ref. Centr. f. Bakt. Ref. Bd. 36. 1905. p. 196.

⁷ Ficker. Arch. f. Hyg. Bd. 52. 1905. p. 201.

⁸ Herr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 200 (Arbeit aus dem Flüggeschen Institut).

⁹ Bataillon, Moeller und Terre. Zeitschr. f. Tub. etc. Bd. 3. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 619.

Fischtuberkulose und derjenige der Blindschleichtuberkulose) als identisch anzusehen.

Bei einer im Berliner Aquarium gestorbenen grossen Seeschildkröte (*Chelone corticata*) fand F. F. Friedmann¹ Tuberkulose der Lunge (Infiltrationen mit Verkäsung und Kavernenbildung; Riesenzellen) mit massenhaften säurefesten, tuberkelbacillenähnlichen Stäbchen. Dieser „Schildkrötentuberkelbacillus“ liess sich künstlich züchten; er wuchs bei 13—14° C. langsam, bei 22—37° C. gut; er soll auch noch bei 43° C. fortkommen. Für eine grosse Reihe von Kaltblüterarten ist der *Bacillus* pathogen, ferner in gewisser Weise auch für Meerschweinchen. Die letztere Tierspecies vermochte der Autor mit seinem *Bacillus* gegen die Infektion mit Menschentuberkulose zu immunisieren (cf. oben p. 491).

9. Bakterien bei „Pseudotuberkulose“.

Unter der allgemeinen Bezeichnung „Pseudotuberkulose“ versteht man solche Krankheitsprocesse, bei denen sich Veränderungen im Tierkörper ausbilden, welche pathologisch-anatomisch mit den der Tuberkulose eigentümlichen Veränderungen mehr oder weniger grosse Ähnlichkeit haben, bei denen jedoch keine Tuberkelbacillen, sondern andere (höhere oder niedere) Mikroorganismen vorhanden sind. Es sind bereits eine ganze Reihe von „Pseudotuberkulosen“ bekannt geworden.

Die erste Mitteilung über durch Bakterien veranlasste Pseudotuberkulose (1883) stammt von Malassez und Vignal²; die Autoren bezeichneten den (durch Übertragung menschlichen Krankheitsmaterials auf Meerschweinchen erzeugten) Krankheitsprocess als „Tuberculose zooglétique“; bei demselben wurden Mikrokokken gefunden.

Eine weitere Mitteilung (1885) machte Eberth³, welcher bei

¹ F. F. Friedmann. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 25 ff.; ebenda p. 953 ff.; Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 647 ff. Dort p. 804 Tafel mit Abbildungen (Kulturen und gefärbte Präparate).

² Malassez et Vignal. Arch. de phys. norm. et path. 1883. p. 370. (Vergl. das kritische Referat von C. Friedländer. Fortschr. d. Med. 1884. p. 71.)

³ Eberth. Fortschr. d. Med. 1885. No. 22. p. 719; Virch. Arch. Bd. 103. 1886. p. 488.

der Sektion eines abgemagerten Kaninchens eine ausgebreitete tuberkuloseähnliche Erkrankung beobachtete und in den Knötchen einen kurzen Bacillus („Bacillus der Pseudotuberkulose des Kaninchens“) nachwies, der als die Ursache der Erkrankung angesehen wird.

Dann beobachtete Chantemesse¹ (1887) eine „Tuberculose zoogléique“ bei Meerschweinchen mit zoogloeebildenden Kokken; Chantemesse hält die von ihm studierte Affektion für identisch mit den von den vorgenannten Autoren studierten Krankheitsprocessen.

Charrin und Roger² fanden (1888) bei einem spontan gestorbenen Meerschweinchen Knötchen in Leber und Milz. Daraus liess sich ein langer, beweglicher, bei Zimmertemperatur wachsender, die Gelatine nicht verflüssigender Bacillus züchten, dessen Verimpfung auf Kaninchen und Mäuse Knötchen erzeugte. Die Färbung der Bacillen in Schnitten gelang nicht.

Dor³ beobachtete (1888) eine Pseudotuberkulose, die er mit der vorstehend genannten von Charrin und Roger für identisch hielt, bei Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten. Aus den Knötchen wurde ein kettenbildender Bacillus gezüchtet. Die Krankheit liess sich nur mit Gewebssaft der kranken Tiere, nicht mit Reinkulturen, übertragen.

A. Pfeiffer⁴ sah zwei Meerschweinchen, die mit Material von einem wegen Rotzverdachts getöteten Pferde geimpft worden waren, 8—9 Tage nach der Impfung (d. h. viel zu früh für eine Rotzimpfung) sterben. Die Sektion der Tiere zeigte makroskopisch die Merkmale des Impfpotzes, d. h. es fand sich Knötcheneruption in den Organen; die bakteriologische Untersuchung aber ergab keine Rotzbacillen, sondern einen anderen, plumpen Bacillus („Bacillus pseudotuberculosis“), der die Gelatine nicht verflüssigt, keine Sporen bildet, sich nach der Gramschen Methode nicht färbt. Mit Reinkulturen dieses Bacillus geimpfte Meerschweinchen starben 3 Wochen nach der Impfung. Ausser dem Meerschweinchen fand A. Pfeiffer graue und weisse Hausmäuse, Kaninchen, Hamster, Feldhasen empfänglich; Pferd, Ziege, Hund, Katze, Igel, Ratte, Fledermaus, Wühlmaus, Feldmaus, Huhn, Taube

¹ Chantemesse. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1887. No. 3.

² Charrin et Roger. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 106. 1888. p. 868.

³ Dor. Ebenda p. 1027.

⁴ A. Pfeiffer, Über die bacilläre Pseudotuberkulose bei Nagetieren. Leipzig. G. Thieme. 1889.

zeigten sich unempfindlich. — Ledoux-Lebard hat den genannten Bacillus, den er als Erreger von Fällen spontaner Pseudotuberkulose des Meerschweinchens beobachtete, ebenfalls studiert.¹ Die spontan gestorbenen Tiere zeigten neben zahlreichen miliaren Herden, namentlich in der Leber, 2 oder 3 hanfkorn- bis erbsengrosse, stark prominente Knötchen in der Milz; diese Knötchen waren mit käsigem Eiter erfüllt. Der Autor betont, dass dieser charakteristische Befund den in Rede stehenden pseudotuberkulösen Process ohne Weiteres von der echten Tuberkulose unterscheiden lässt.² — Galli-Valerio, welcher den genannten Bacillus („Bac. pseudotuberculosis rodentium“) ebenfalls bei spontaner Pseudotuberkulose des Meerschweinchens fand³, weist darauf hin⁴, dass dieser Bacillus in seiner Morphologie, dem Aussehen seiner Kulturen und in seinem Verhalten gegen Meerschweinchen grosse Ähnlichkeit mit dem Bacillus der Bubonensest besitzt; nur koaguliert er (im Gegensatz zum Pestbacillus) Milch und ist für Ratten nicht pathogen. — E. Klein⁵ gibt an, den A. Pfeifferschen Bacillus in Kanaljauche, sowie auch in Londoner Marktmilch angetroffen zu haben.

Nocard und Masselin⁶ sahen (1889) Meerschweinchen, die mit dem Auswurf einer tuberkuloseverdächtigen Kuh geimpft worden waren, an „tuberculose zooglrique“ zu Grunde gehen. Ein Bakterienbefund liess sich nicht erheben.

Vincenzi⁷ kultivierte (1889) einen die Gelatine verflüssigenden Streptokokkus aus dem Inhalt der Blase am Handgelenk eines Mannes, welche zunächst den Eindruck von Pustula maligna gemacht hatte. Der Streptokokkus erzeugte bei Meerschweinchen Knötchen in den Organen.

Courmont⁸ züchtete (1889) einen plumpen, beweglichen Bacillus aus den Pleuratuberkeln einer Kuh. Der Bacillus verflüssigte

¹ Ledoux-Lebard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 909 ff. (Photogramme der Bacillen daselbst Taf. XXII).

² Baumgarten (Baumg. Jahresber. 1897. p. 623) macht darauf aufmerksam, dass die genannte leichte Unterscheidbarkeit aber nur für die spontane, nicht für die experimentelle Pseudotuberkulose gilt.

³ Galli-Valerio. Arch. de parasitol. t. 4. 1901. p. 297.

⁴ Galli-Valerio. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 329.

⁵ E. Klein. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 260; Journ. of hyg. vol. 1. 1902. p. 78 ff.

⁶ Nocard et Masselin. Soc. de biol. Paris. 9 mars 1889.

⁷ Vincenzi. Archivio per le scienze med. vol. 13. 1889. p. 405.

⁸ Courmont. Verschiedene Mitteilungen in der Soc. de biol. Paris und Acad. des sciences. Paris. 1889.

Gelatine nicht, war für Kaninchen (Knötchenbildung) und Meerschweinchen pathogen.

Zagari¹ fand (1889) bei spontan tuberkulös gewordenen Meerschweinchen einen pleomorphen Mikroorganismus. Der Befund erinnerte an den von Malassez und Vignal (siehe oben).

Nocard² beobachtete (1889) eine epizootisch auftretende „Pseudotuberculose zooglérique“ bei Kaninchen. Nach Züchtungsversuchen und Impfungen an Kaninchen und Meerschweinchen hält der Autor die Affektion für identisch mit den von Malassez und Vignal sowie von Charrin und Roger (siehe oben) beobachteten.

Grancher und Ledoux-Lebard³ fanden Bakterien bei einem Falle von „Tuberculose zooglérique“. Der Befund stimmte im Wesentlichen mit dem von Malassez und Vignal resp. von Eberth (cf. oben) überein. Ledoux-Lebard⁴ hat (1891) auch über gelungene pseudotuberkulöse Infektion von dem Verdauungstraktus aus berichtet.

Kitt⁵ beschrieb (1890) eine tuberkuloseähnliche bacilläre käsige Pneumonie des Rindes.

Parietti⁶ sah (1890) tuberkuloseähnliche Veränderungen bei einem Kaninchen; es fand sich dabei ein leicht züchtbarer, für Meerschweinchen und Kaninchen pathogener Bacillus.

Hayem⁷ berichtete (1891) über einen Fall von „bacillärer Pseudotuberculose“ beim Menschen. Der Bacillus erzeugte Pseudotuberculose bei Meerschweinchen und Mäusen.

du Cazal und Vaillard⁸ konstatierten (1891) käsige Knötchen im Peritoneum und Pankreas in einem tödlichen Krankheitsfalle beim Menschen. Aus den Krankheitsprodukten wurde ein für Kaninchen pathogener (Knötchenbildung) Bacillus kultiviert.

Preis⁹ sah (1894) einen Fall von Pseudotuberkulose bei einem Schafe, welcher veranlasst war durch einen bei 37° C., aber nicht bei

¹ Zagari. La Riforma medica. 1889. No. 258.

² Nocard. Soc. de biol. Paris. 26 octobre 1889.

³ Grancher et Ledoux-Lebard. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1889 und 1890.

⁴ Ledoux-Lebard. cf. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1891. p. 782.

⁵ Kitt. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 1. 1890.

⁶ Parietti. Centr. f. Bakt. Bd. 8. 1890. No. 19.

⁷ Hayem. La Semaine médicale. 1891. p. 285.

⁸ du Cazal et Vaillard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. No. 6.

⁹ Preis. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. No. 4.

Zimmertemperatur wachsenden Bacillus, der bei Meerschweinchen und Kaninchen Pseudotuberkulose erzeugte.

Kutscher¹ kultivierte (1894) einen spezifischen Bacillus aus dem Körper einer spontan gestorbenen Maus: derselbe („Bac. pseudotuberculosis murium“) erzeugte bei Mäusen Knötchen in den Organen.

Derselbe Autor² fand (1896) einen weiteren Pseudotuberkulose erzeugenden Bacillus, welchem unter Anderem die Eigentümlichkeit zukommt, bei männlichen Meerschweinchen nach intraperitonealer Einverleibung die Erscheinungen der Strausschen Rotzreaktion (cf. p. 516), d. h. Schwellung der Hoden in Folge von Erkrankung der Hodenhäute, hervorzurufen. Der Bacillus färbt sich nach der Gramschen Methode.

Galli-Valerio³ beobachtete (1896) einen Fall von Pseudotuberkulose bei einer weissen Ratte, welcher bedingt war durch einen 4—5 μ langen, nach Gram färbbaren Bacillus. Derselbe wächst unter Anderem auch auf Gelatine, dieselbe sehr langsam verflüssigend.

Ascher und Hirsemann⁴ beobachteten (1897) bei Schweinen eine Enzootie, bei der die Tiere pathologisch-anatomisch Veränderungen zeigten, welche der Tuberkulose zum Verwechseln ähnlich waren. Tuberkelbacillen fanden sich dabei nicht, sondern andere Bakterien, welche den Erregern der deutschen Schweineseuche (siehe hinten unter Septicaemia haemorrhagica) sehr ähnlich waren, sich von ihnen jedoch dadurch unterschieden, dass sie sich nach der Gramschen Methode färbten. Bei Versuchstieren riefen diese Bacillen Abscesse, Drüenschwellungen, seröse Entzündungen hervor.

Lucet⁵ sah (1898) spontane, kontagiöse Pseudotuberkulose bei Kaninchen, die durch einen Streptobacillus (Entwicklung von Bacillenketten in Bouillonkulturen) hervorgerufen waren.

Courmont und Nicolas⁶ beobachteten (1898) Pseudotuberkulose bei einer Kuh. Als Erreger wurde ein von dem oben (p. 502) aufgeführten Courmontschen Bacillus verschiedener, unbeweglicher, nach der Gramschen Methode sich nicht färbender Bacillus ermittelt, welcher bei Meerschweinchen und Kaninchen akute allgemeine, in mehreren Tagen bis Wochen tödlich endende Pseudotuberkulose er-

¹ Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894.

² Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 156 ff.

³ Galli-Valerio. Moderno Zoiatro 1896. Novbr. — Autorreferat im Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. p. 810.

⁴ Ascher und Hirsemann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 143.

⁵ Lucet. Arch. de parasitol. t. 1. 1898. p. 100 ff.; t. 2. 1899. p. 127 ff.

⁶ Courmont et Nicolas. Arch. de parasitol. t. 1. 1898. p. 123 ff.

zeugte. Riesenzellen fehlten. Auch durch den Verdauungskanal liessen sich die Tiere leicht infizieren.

Bongert¹ beobachtete (1901) bei Mäusen infektiöse multiple käsiges Pneumonie: in Leber, Milz, Nieren, Mesenterialdrüsen etc. fanden sich Knötchen. Als Erreger wurde ein *Bacillus* festgestellt, den der Verf. zu den „*Pseudodiphtheriebacillen*“ (s. später) rechnet, und der namentlich für Mäuse, auch bei Verfütterung, sich als pathogen erwies („*Corynethrix pseudotuberculosis murium*“).

Sabrazès² sah (1902) Pseudotuberkulose bei der Wanderratte (*Mus decumanus*). Der Erreger war ein kettenbildender *Bacillus* (*Streptobacillus*), der auch für Mäuse, nicht aber für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen war.

Wrede³ fand (1902) bei einem neugeborenen Kinde tuberkelähnliche Knötchen in den Organen. Der Process war veranlasst durch ein kurzes Stäbchen, welches sich reinzüchten liess und mit keinem der bekannten Pseudotuberkulosebacillen identifiziert werden konnte.

Eine besondere Stellung unter den Pseudotuberkulose veranlassenden Bakterien nehmen die sog. „säurefesten“ Bacillenarten ein, d. h. solche Arten, die sich in Bezug auf ihre färberischen Eigenschaften den Tuberkelbacillen nahe stellen und wie diese (vergl. oben p. 458) die Eigenschaft besitzen, wenn sie einmal gefärbt sind, die Farbe an saure Entfärbungsmittel nicht leicht wieder abzugeben.

Petri⁴ sowie Rabinowitsch⁵ stellten (1897) fest, dass die intraperitoneale Einverleibung von Butter in den Meerschweinchenkörper, welche zum Zwecke der Prüfung der Butter auf Tuberkelbacillen geschah⁶, in einer grossen Reihe von Fällen die Entwicklung tuberkuloseähnlicher Veränderungen bei den Tieren zur Folge hatte, die ihrerseits aber nicht durch Tuberkelbacillen, sondern durch ihnen — sowohl morphologisch wie namentlich in dem Färbungsverhalten —

¹ Bongert. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 451 ff.

² Sabrazès. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 97 ff.

³ Wrede. Ziegl. Beitr. Bd. 32. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. p. 113.

⁴ Petri. cf. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 507, links, Anm. 1; ferner Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 14. 1898. p. 1 ff.

⁵ Rabinowitsch. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 32; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 100 ff.

⁶ Man verwendet bei der Vorbereitung des Buttermaterials für die Tierimpfung zweckmässig die Obermüllersche Methode (vergl. oben p. 478).

ähnliche Bacillen bedingt waren: „säurefeste Butterbacillen“. Petri fand diese Stäbchen in 60 ‰, Rabinowitsch in 29 ‰ der untersuchten Butterproben. Von weiteren Autoren, welche die genannten säurefesten Stäbchen oder ihnen sehr nahe stehende in Butter (und Milch) feststellten, seien genannt Hormann und Morgenroth¹, Piazza², O. Korn³, Coggi⁴, Binot.⁵ Die hierher gehörigen Bacillenarten lassen sich durch ihr Kulturverhalten und durch ihre pathogenen Eigenschaften von den Tuberkelbacillen leicht unterscheiden. Vor Allem sind sie im Gegensatze zu den Tuberkelbacillen durch das Vermögen charakterisiert, bei Zimmertemperatur zu wachsen, wenn die Vegetation hier auch eine weniger energische ist als bei Brüttemperatur. Bei letzterer ist das Wachstum dieser Bacillen ein unvergleichlich viel schnelleres als das des Tuberkelbacillus. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. In der Stichkultur findet längs des ganzen Impfstiches Wachstum statt; auf der Oberfläche des Nährbodens bildet sich allmählich ein dicker Belag. Auf der Agaroberfläche entwickelt sich bei Brüttemperatur schon innerhalb 24 Stunden ein weisser feuchter Belag, auf dem Kondenswasser ein oberflächliches Häutchen; mit dem Älterwerden der Kultur nimmt der Belag auf der Agaroberfläche häufig orangeartige Färbung an. Auf der Kartoffel findet bei 37° C. ebenfalls schnelles Wachstum statt. Was das Färbungsverhalten angeht, so ist die oben genannte Säurefestigkeit keine so weitgehende wie bei dem Tuberkelbacillus. Färbt man Kulturausstriche nach den für die Tuberkelbacillen üblichen Methoden (Färbung mit Fuchsin, Entfärbung mit Säure, Nachfärbung mit Methyleneblau; cf. oben p. 460 ff.), so findet man neben dem Gros rotgefärbter Stäbchen häufig auch vereinzelte, die die blaue Nachfärbung angenommen haben. Bei der färberischen Behandlung von Schnittmaterial aus Organen inficierter Tiere wird die Säurefestigkeit häufig überhaupt vermisst. Was die Pathogenität der Butterbacillen angeht, so lassen sich die oben genannten, nach der Injektion von Buttermaterial, welches die Stäbchen enthält, be-

¹ Hormann und Morgenroth. Hyg. Rundschau. 1898. p. 225, 1082.

² Piazza. La Plata. 1899.

³ O. Korn. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 532 ff.; Bd. 27. 1900. p. 482 ff. Der Autor gewann zwei von einander etwas differente, hierher gehörige Bacillenarten: „Bac. Friburgensis“ und „Mycobacterium lacticola ♂ Friburgense“.

⁴ Coggi. Giorn. della R. Soc. Ital. d'ig. 1899. p. 289 ff. (ebenfalls zwei verschiedene Arten [Varietäten?]).

⁵ Binot. Arch. de parasitol. t. 7. 1903. p. 306 ff.

obachteten pseudotuberkulösen Veränderungen auch mit Reinkulturen der Bacillen erzielen; an erster Stelle kommen für solche Versuche Meerschweinchen als empfänglich in Frage, daneben auch Kaninchen. Die intravenöse Einverleibung der Reinkultur hat bei den Tieren Veränderungen im Gefolge, die sich makroskopisch von den durch echte Tuberkelbacillen hervorgerufenen nicht unterscheiden lassen. Den „Pseudotuberkelbacillen“ fehlt jedoch die destruktive Kraft und die unbegrenzte parasitäre Vermehrungsfähigkeit der echten Tuberkelbacillen; sie machen keine Gewebnekrose (Verkäsung) wie die letzteren (Hölscher¹). Zur Aufklärung zweifelhafter Obduktionsbefunde haben Herr und Beninde² empfohlen, das verdächtige Material in die Vorderkammer des Kaninchenauges zu verimpfen; die Butterbacillen und ähnliche säurefeste Stäbchen (vergl. weiter unten) machen hierbei, zum Unterschiede von dem Tuberkelbacillus (cf. oben p. 313, 471), keine krankhaften Erscheinungen. Injiziert man Butterbacillen Meerschweinchen in die Bauchhöhle, so kommt es hauptsächlich dann zur Ausbildung von Krankheitsprocessen — und im Anschlusse daran gelegentlich auch zum tödlichen Ausgang —, wenn Butterfett mit eingespritzt wird³, während die Verimpfung der Bakterien allein hier häufig erfolglos bleibt. Aus Impfversuchen, die Herbert⁴ an sich selbst anstellte, scheint hervorzugehen, dass die Butterbacillen für den Menschen unschädlich sind. Bezüglich der Agglutination der Butterbacillen vergl. oben p. 493.

Ausser den vorstehend beschriebenen „säurefesten“ Butterbacillen kennt man noch eine Reihe weiterer Bacillenarten, denen neben der Eigenschaft der Säurefestigkeit die Fähigkeit zukommt, im Tierkörper pseudotuberkulöse Erscheinungen hervorzurufen. Hierher gehört der (1898) von Moeller⁵) auf Timotheusgras (*Phleum pratense*) und anderen Futterkräutern gefundene „Timotheebacillus“ (= *Grasbacillus* I), sowie der von ihm aus Mist gezüchtete *Bacillus* („*Mistbacillus*“), ferner der von demselben Autor⁶ (1899) aus Pflanzen-

¹ Hölscher. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 425 ff.; Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1483 ff. (Arbeiten aus d. Baumgartenschen Institut).

² Herr und Beninde. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 180.

³ Vergl. Hormann und Morgenroth. Hyg. Rundschau. 1898. p. 1082; Moeller. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 484.

⁴ Herbert. 1899 (Arb. a. d. Baumgartenschen Institut. Originalref. Centr. f. Bakt. Bd. 27. p. 390).

⁵ Moeller. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 376 ff.

⁶ Moeller. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 370 ff.

staub von Futterböden reinkultivierte „Grasbacillus II“; auch der von Rabinowitsch¹ (1900) aus dem Sputum eines Falles von Lungengangrän² gezüchtete Bacillus gehört in diese Gruppe, ferner die von Karlinski³ (1901) und von Alexander⁴ (1902) in Nasenschleim aufgefundenen Bacillen, sowie der Bacillus, welchen (1901) Mironescu⁵ im Stuhle eines typhusverdächtigen Patienten auffand: auch der von Moeller⁶ aus knötchenhaltigen Organen von Rindern und Schweinen gezüchtete „Pseudoperlsuchtbacillus“ sowie die von Weber und Taute⁷ aus der Leber von Fröschen sowie aus dem Moos von Froschbehältern gewonnenen Bacillen sind hierher zu rechnen. — In ihren morphologischen und Kultureigenschaften sowohl wie in dem Verhalten gegen den Tierkörper stehen die genannten Bacillenarten den oben betrachteten säurefesten Butterbacillen sehr nahe; vor Allem kommt — im Gegensatz zu dem Tuberkelbacillus — auch ihnen die Fähigkeit zu, bei Zimmertemperatur sich zu vermehren. Hölscher⁸ sowie Abbott und Gildersleeve⁹ sahen im Körper der Versuchstiere actinomycesähnliches Wachstum (vergl. auch oben p. 449). Über die pathogenen Wirkungen der tuberkelbacillenähnlichen (säurefesten) Bacillenarten vergl. auch Aujeszky.¹⁰ — Nach Herr¹¹ kommen die säurefesten Bacillen in der Natur sehr verbreitet vor, namentlich auch in Ackererde.

Haben wir in Vorstehendem von Pseudotuberkulosen gesprochen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, so können pseudotuberkulöse Processe jedoch auch durch Infektion mit anderweitigem pathogenen

¹ Rabinowitsch. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 257.

² Dieser Bacillus scheint den von A. Fraenkel sowie von Pappenheim (Berl. klin. Wochenschr. 1898. — s. Baumgartens Jahresber. 1898. p. 547 resp. 546) im Auswurf von Patienten mit Lungengangrän nachgewiesenen säurefesten Bacillen nahe zu stehen.

³ Karlinski. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 525 ff.

⁴ Alexander. Ges. d. Charitéärzte. 1902. — Or.-Ber. Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 508.

⁵ Mironescu. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 497 ff.

⁶ Moeller. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 483.

⁷ Weber und Taute. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1019.

⁸ Hölscher. Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1484.

⁹ Abbott und Gildersleeve. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 547 ff.; University of Pennsylvania med. Bull. June 1902; in beiden Publikationen farbige Tafeln, welche das actinomycesähnliche Wachstum demonstrieren.

¹⁰ Aujeszky. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 415 ff.

¹¹ Herr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 201 ff.

Material veranlasst werden, z. B. mit *Streptothrix*-arten (s. hinten im Kapitel *Actinomyces*), mit pathogenen Schimmelpilzen¹; auch durch tierische Parasiten² kann Pseudotuberkulose erzeugt werden. Dass auch durch totes Material der verschiedensten Art, welches in den Tierkörper eingebracht wird, pseudotuberkulöse Prozesse hervorgerufen werden können, wurde bereits oben (p. 480, Anm. 1) gesagt.

10. Der Leprabacillus.

Bei der Lepra (Aussatz) wurden zuerst (1880) durch Armauer Hansen³ stäbchenförmige Organismen festgestellt. Durch A. Neisser⁴ wurde diese Entdeckung bestätigt. Die Leprabacillen liegen in den leprösen Neubildungen, und zwar gewöhnlich innerhalb der Gewebszellen („Leprazellen“).

Bei Leprastudien, welche Sticker⁵ in Indien⁶ angestellt hat, konnte er die früher von R. Koch bereits gefundene Tatsache bestätigen, dass bei den meisten Leprakranken zahlreiche Leprabacillen in dem Sekret der Nasenschleimhaut vorhanden sind. Sticker fand bei 140 von 153 untersuchten Leprafällen in der Nase lepröse Veränderungen, die er für den Primäraffekt hält.

Die Leprabacillen sind in ihren Eigenschaften den Tuberkelbacillen ausserordentlich ähnlich und stellen jedenfalls nahe Verwandte derselben dar. Sie erscheinen meist etwas kürzer als die Tuberkelbacillen. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass man nicht selten (in tuberkulösem Sputum z. B.) Zusammenlagerungen von Tuberkelbacillen antrifft, die durch die Kürze der einzelnen Exemplare lebhaft an Leprabacillenzusammenlagerungen erinnern.

Die Leprabacillen haben keine Eigenbewegung.

Über künstliche Züchtung der Leprabacillen liegen nur spärliche positive Angaben vor. Bordoni-Uffreduzzi⁷ gelang es

¹ cf. Chantemesse. 10. internat. med. Kongr. Berlin 1890. (Centr. f. Bakt. Bd. 9. p. 775): Pseudotuberkulose, hervorgerufen bei jungen Tauben durch *Aspergillus fumigatus*.

² cf. Kitt, Bakterienkunde und path. Mikroskopie f. Tierärzte. 4. Aufl. Wien. 1903. p. 459.

³ Armauer Hansen. Virch. Arch. Bd. 79. 1880.

⁴ A. Neisser. Virch. Arch. Bd. 84. 1881.

⁵ Sticker. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 518; Mitt. und Verhandl. d. internat. wiss. Lepra-Konferenz. Berlin. Okt. 1897. Bd. 2. p. 56; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 16. 1899. p. 357 ff.

⁶ In dem nicht weit von Bombay gelegenen Leprosorium Matunga.

⁷ Bordoni-Uffreduzzi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1887.

im Januar 1887, gelegentlich eines Leprasektionsfalles in Turin, in zwei mit dem Knochenmark der leprösen Leiche geimpften Pepton-glycerinblutserum-Röhrchen bei Brüttemperatur in 7 Tagen die ersten Entwicklungsspuren eigentümlicher Kolonien zu erhalten, die aus verschiedenen langen, an den Enden meist keulenförmig angeschwollenen Bacillen bestanden. Die Endkeulen sah Bordoni-Uffreduzzi als vermutliche Dauerform (Arthrospore) an. Baumgarten ist der Ansicht, dass es sich hier wohl um eine Involutionerscheinung handelt. Die Strichkulturen von Bordoni-Uffreduzzi bildeten bandartige, mit zackigen Rändern versehene Kolonien. Sticker und Dieudonné¹ sahen einen (aus Nasenschleim stammenden, aus Leprabacillen bestehenden) auf künstlichen Nährboden gebrachten „kleinen Brocken, der vielleicht den Umfang einer eben sichtbaren Nadelspitze hatte, zu Hanfkorngrösse heranwachsen“. Karlinski² gewann aus Lepraknoten einen „säurefesten“ (cf. oben p. 458) Bacillus, der nur in dem flüssigen Serum des betreffenden Kranken (auf keinem anderen künstlichen Nährboden sonst) sich vermehrte. Ausser den genannten liegen noch von einer Reihe weiterer Autoren³ Berichte über Kulturversuche bei Lepra vor. Die ganze Frage der künstlichen Kultur der Leprabacillen ist aber durchaus noch nicht als geklärt anzusehen.

Über die Frage der Sporenbildung der Leprabacillen lässt sich ebenfalls etwas Bestimmtes noch nicht sagen.

Die Leprabacillen lassen sich, wie in mancher anderen Hinsicht, auch in ihren färberischen Eigenschaften den Tuberkelbacillen vergleichen (cf. oben p. 164). Sie sind aber nicht so schwer färbbar wie die Tuberkelbacillen; sie nehmen zwischen den letzteren und den übrigen Bakterien eine Mittelstellung ein (cf. p. 165). Ebenso geben sie die Färbung an Entfärbungsmittel etwas leichter ab als Tuberkelbacillen. Hat man Leprabacillen im Trockenpräparat zu färben, so wird man sich mit Vorteil der oben (p. 460 ff.) zur Färbung von Tuberkelbacillen-Deckglaspräparaten angegebenen Methoden bedienen.

¹ Sticker und Dieudonné. Mitt. u. Verhandl. d. internat. wiss. Lepra-Konferenz. Berlin. Okt. 1897. Bd. 2. p. 58.

² Karlinski. Allg. med. Centr.-Ztg. 1903. No. 48.

³ Es seien hier folgende Mitteilungen genannt: Gianturco (1889; ref. Baumg. Jahresber. 1889. p. 242); Czaplewski (Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. 1898. p. 97 ff.); Spronck (Weekblad 1898; ref. Centr. f. Bakt. Bd. 25. p. 257); V. Babes (Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 125 ff.); Teich (ebenda. p. 761); Barannikow (Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 113); Carrasquilla (1899; ref. Centr. f. Bakt. Bd. 26. p. 375); Kedrowski (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 52 ff.; Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1903. p. 368 ff.); F. Levy (Giornale della R. Soc. Ital. d'ig. 1902. p. 219 ff.).

Hat man Schnitte von Leprabacillen zu tingieren, so genügt eine etwa halbstündige Einwirkung einer der Ehrlichschen Lösungen (p. 159) auf den Schnitt bei gewöhnlicher Temperatur. Die Leprabacillen sind dann intensiv gefärbt. Wie bei Tuberkelbacillenpräparaten, so ist es auch bei der Herstellung von Leprabacillenpräparaten zu empfehlen, bei den notwendigen Entfärbungsproceduren die Salpetersäure zu vermeiden. In Präparaten, die mit Salpetersäure behandelt sind, tritt gewöhnlich bald Entfärbung der gefärbten Bacillen ein (vergl. oben p. 462). Will man in Schnitten sicher haltbare Bacillenfärbung haben, so empfiehlt es sich, die Präparate nach der (bei Gelegenheit der Tuberkelbacillenfärbung [p. 462] besprochenen) Unnaschen Antrocknungsmethode zu behandeln.

Durch Unna¹ wurde festgestellt, dass die Leprabacillen Fett enthalten; (durch Behandeln von Schnittmaterial mit Osmiumsäure [Flemmingsche Lösung] trat Schwarzfärbung ein). Die oben genannten Färbungseigentümlichkeiten, speciell die „Säurefestigkeit“, welche dem Leprabacillus in ähnlicher Weise wie dem Tuberkelbacillus zukommt, werden von Unna auf den Fettgehalt bezogen (cf. oben p. 458).

Als Unterscheidungsmerkmal der Leprabacillen von den Tuberkelbacillen ist von Baumgarten² das verschiedene Verhalten dieser Organismen bei der Behandlung mit einfachen wässrigen Fuchsinlösungen angegeben worden. Die Leprabacillen färben sich hier (wenigstens in einzelnen Exemplaren [cf. oben p. 165]) in kurzer Zeit bei Zimmertemperatur, während sich die Tuberkelbacillen bei dieser Behandlung noch nicht färben.

Die Leprabacillen färben sich (wie die Tuberkelbacillen) auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.).

Melcher und Ortmann³ haben über erfolgreiche Übertragung von Lepra auf Kaninchen berichtet. Die Autoren impften Lepraknotenstückchen in die vordere Augenkammer zweier Tiere. Dieselben gingen 4 resp. 4 $\frac{1}{2}$ Monat später zu Grunde und zeigten ausser anderen Metastasen eine Knoteneruption im Darme, besonders in der Wand des Cökums, die die Autoren als Lepra deuteten. Tedeschi⁴ berichtete über Vermehrung der (in Lepraknotenstückchen) unter die Dura des Rückenmarks eines Affen eingebrachten Leprabacillen. Iwa-

¹ Unna. Deutsche Medicinalztg. 1896. p. 1037.

² Baumgarten. Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie. Bd. 1. 1884. p. 368 und 369.

³ Melcher und Ortmann. Berl. klin. Wochenschr. 1886. No. 9.

⁴ Tedeschi. Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. p. 113 ff.

now¹ sah bei einem Meerschweinchen, dem er lepröses Geschwulstmaterial intraperitoneal eingebracht hatte, und welches 8 Monate nach dem Einbringen getötet wurde, im Netz Veränderungen, welche für die Möglichkeit der Vermehrung der eingebrachten Bacillen zu sprechen schienen.

Im Übrigen ist über Tierinfektionen mit Lepra wenig berichtet; und auch die Modi, die bei der Infektion des Menschen hauptsächlich in Frage kommen, sowie die ganze Art und Weise des Zustandekommens der leprösen Veränderungen sind noch wenig bekannt. Nach Arning² wird in den Tropenländern, wo die Leute barfuss gehen, mehr Lepra der unteren Extremitäten beobachtet als an solchen Plätzen, an denen die Leute nicht barfuss gehen. Nach den oben citierten Ermittlungen von Sticker ist es wahrscheinlich, dass die Ansteckung der Lepra beim Menschen gewöhnlich von Nase zu Nase erfolgt; allerdings geschieht dies nicht in allen Fällen.³ — Über die Frage der Desinfektion bei Lepra vergl. die Anweisung des Bundesrats vom 28. Januar 1904.⁴

Ein Photogramm von Leprabacillen bei 1000 facher Vergrösserung (Ausstrichpräparat eines leprösen Hautknotens⁵) zeigt Taf. VIII, Fig. 48. Das Photogramm gibt ein typisches Bild von der ausserordentlichen Menge von Bacillen, welche sich bei der Lepra in den einzelnen Zellen angehäuft finden.

II. Bacillen bei *Verruga peruviana*.

Die *Verruga peruviana*⁶ ist eine in einem eng begrenzten Gebiete Perus (dort in engen, schluchtigen Tälern) endemische, nicht selten tödlich endende Krankheit. Nach einem fieberhaften Prodromalstadium tritt ein Exanthem auf, welches zunächst Flecken darstellt, die dann wachsen und zu Geschwülsten werden können, die bis Haselnussgrösse und darüber erreichen. Die Haut des Rumpfes bleibt ver-

¹ Iwanow. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 729; vergl. dort Taf. XII, Fig. 8 und 9.

² Arning. Mitt. u. Verhandl. d. internat. wiss. Lepra-Konferenz. Berlin. Okt. 1897. Bd. 2. p. 60.

³ cf. z. B. W. Kolle. Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 648.

⁴ Anweisung des Bundesrats zur Bekämpfung des Aussatzes etc. Berlin. 1904. Verlag von Rich. Schoetz. Dort p. 26 ff.

⁵ Das dem Präparate zu Grunde liegende Material verdanke ich Herrn Prof. Dr. Lassar.

⁶ Siehe A. Hirsch, Histor.-geogr. Path. 2. Bearb. 2. Abt. 1883. p. 78 ff.

schont; Extremitäten, Gesicht, Hals, Kopf werden befallen. Die Geschwülste, welche auch auf den Schleimhäuten und in den inneren Organen vorkommen, neigen zu Blutungen. Auch bei Hunden, Katzen, Mauleseln, Hühnern soll die Krankheit beobachtet sein.

In Lymphdrüsen und inneren Organen fand bei der genannten Krankheit Ch. Nicolle¹ (1895) mikroskopisch einen Bacillus, der in seiner Form und seinem Färbungsverhalten dem Tuberkelbacillus gleicht, vielleicht im Allgemeinen etwas dicker ist als dieser. Kulturversuche fielen negativ aus. Durch Letulle² wurde der Nicolle'sche Befund bestätigt.

12. Smegmabacillen.

Im Jahre 1885 fanden Alvarez und Tavel³ sowie Matterstock⁴ im normalen Smegma praeputiale, ferner zwischen den grossen und kleinen Labien und am Anus gesunder Menschen bestimmte Bacillenformen („Smegmabacillen“), die sich in ihren färberischen Eigenschaften den Tuberkelbacillen ähnlich verhalten; d. h. die einmal gefärbten Smegmabacillen zeigen eine gewisse (wenn auch, verglichen mit den Tuberkelbacillen, erheblich geringere) Resistenz gegen entfärbende Einwirkungen. Mit der Frage der mikroskopischen Unterscheidung der Smegma- von den Tuberkelbacillen haben sich Grethe⁵, Bunge und Trautenroth⁶ sowie Honsell⁷ beschäftigt. Aus diesen Untersuchungen folgt, dass es entfärbende Beeinflussungen gibt (über eine Reihe von Minuten ausgedehnte Behandlung der Präparate mit Salzsäure-Alkohol etc.), welche die gefärbten Tuberkelbacillen zwar gefärbt lassen, während hingegen die Smegmabacillen dabei die Farbe wieder verlieren. Übrigens verhalten sich die Smegmabacillen in ihrer Resistenz gegen Entfärbungsmittel nicht immer gleich.

Was die Form der Smegmabacillen angeht, so handelt es sich um schlanke, an beiden Enden zugespitzte, nicht selten etwas gekrümmte Stäbchen.⁸

¹ Ch. Nicolle. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 664, Anm. 1; ebenda 1898. p. 591 ff.

² Letulle. Soc. de biol. 23 juillet 1898 (citirt nach Nicolle).

³ Alvarez und Tavel. Arch. de physiol. norm. et path. 1885. No. 7.

⁴ Matterstock. Verhandl. d. Würzb. phys.-med. Gesellsch. Juni 1885.

⁵ Grethe. Fortschr. d. Med. 1896. No. 9.

⁶ Bunge und Trautenroth. Ebenda. 1896. No. 23, 24.

⁷ Honsell. Arb. a. d. path.-anatom. Inst. zu Tübingen, herausg. v. Baumgarten. Bd. 2. 1896. p. 317.

⁸ cf. C. Fraenkel. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 3.

Über künstliche Züchtung der Smegmabacillen ist von Laser¹ (Kultur auf blutbestrichenem Agar) und von Czaplewski² (Kultur auf Nutroseserumagar) berichtet worden; C. Fraenkel³ sowie A. Moeller⁴ sind jedoch der Ansicht, dass die genannten Autoren in ihren Kulturen Pseudodiphtheriebacillen vor sich gehabt haben. Der letztgenannte Autor⁵ gibt an, in dem menschlichen Serum einen für die künstliche Züchtung der Smegmabacillen (die er besonders reichlich z. B. auch in der Nabelfurche antraf) geeigneten Nährboden gefunden zu haben. Die Form der Bacillen ist in den Kulturen nach Moeller sehr variabel; bei Tierversuchen mit den Bacillen hatte der Autor durchaus negative Ergebnisse; er betont, dass in diesem Punkt sich die Smegmabacillen von allen sonstigen säurefesten Bacillenarten unterscheiden.

13. Der Rotzbacillus.

Als Ursache der Rotzkrankheit (Malleus), einer speciell bei Pferden und verwandten Tieren in Epizootien auftretenden Infektionskrankheit, die aber bekanntlich auch auf den Menschen⁶ übertragbar ist, wurde 1882 durch Loeffler und Schütz⁷ ein spezifischer Bacillus, der „Rotzbacillus“, ermittelt. Loeffler hat dann seine umfangreichen Studien über die Rotzkrankheit in einer ausführlichen Arbeit⁸ niedergelegt.

Der Rotzbacillus ist ein sehr kleines Stäbchen ohne Eigenbewegung. Der Bacillus lässt sich auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden, bei Temperaturen zwischen 25 und 40° C.⁹ und bei Sauerstoffanwesenheit, künstlich züchten. Auf der Agarober-

¹ Laser. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 1191.

² Czaplewski. Ebenda. p. 1192.

³ C. Fraenkel. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 5.

⁴ A. Moeller. Ebenda. Bd. 30. 1901. p. 515.

⁵ A. Moeller. Ebenda. Bd. 31. 1902. p. 280; Photogramme daselbst p. 281.

⁶ Auch beim Menschen kann der Rotz gelegentlich in grösserer Verbreitung auftreten (cf. Dávalos, Crónica médico-quirúrgica de la Habana. 1893; ref. Centr. f. Bakt. Bd. 15. p. 870: Der Rotz in Habana). — Über chronischen Rotz beim Menschen siehe Zieler (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 309 ff.).

⁷ Loeffler und Schütz. Deutsche med. Wochenschr. 1882. No. 52.

⁸ Loeffler. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1886.

⁹ Nach Prettner (Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 563) wächst der Rotzbacillus (auf Glyceringelatine) noch bei 20° C., wenn auch sehr langsam.

fläche erscheinen die Kulturen als feuchtglänzende weissliche Beläge; besonders gut eignet sich als Nährboden Glycerin-Agar (Kranzfeld¹). Auf Blutserum bildet der Rotzbacillus helldurchscheinende, zerstreute, tropfenförmige Auflagerungen, die später zusammenfliessen. Das Blutserum wird nicht verflüssigt.

Sehr charakteristisch ist das Wachstum der Rotzbacillen auf Kartoffeln. Es bildet sich auf der Oberfläche der bei Brüttemperatur gehaltenen Kartoffel im Verlauf von etwa 2 Tagen zunächst ein gelblicher honigähnlicher Belag, der dann allmählich dunkler, braunrot bis dunkelrot wird; die den Belag umgebenden Teile der Kartoffeloberfläche färben sich gelbgrünlich.

Ob der Rotzbacillus Sporen bildet oder nicht, wurde von Loeffler² noch unentschieden gelassen; heute kann es wohl als erwiesen angesehen werden, dass Sporenbildung bei dem Rotzbacillus nicht existiert.³

Werden die künstlichen Kulturen der Rotzbacillen auf Pferde oder auf andere empfängliche Tiere verimpft, so erzeugen sie das typische Bild der Rotzkrankheit. Empfänglich sind von Haustieren — ausser Pferden und Eseln — Ziegen und Katzen, weniger empfänglich sind Schafe und Hunde⁴, Schweine noch weniger; Rinder erscheinen immun. Kameele sind empfänglich für die Krankheit (Tartakowski⁵). Aus der Gruppe der Nagetiere sind hervorragend empfänglich die Feldmaus und, wie Kitt⁶ festgestellt hat, die Waldmaus und die Wühlmaus, ferner das Ziesel;⁷ etwas weniger empfänglich sind Meerschweinchen, viel weniger Kaninchen. Ganz

¹ Kranzfeld. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. p. 274.

² Loeffler beobachtete eingetrocknete Rotzbacillen, die 3 Monate ihre Übertragbarkeit und ihre Virulenz behielten; diese Tatsache schien Loeffler für die Anwesenheit von Dauersporen zu sprechen. Baumgarten und Rosenthal (Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. No. 13) sind dann auf Grund gelungener „Sporenfärbung“ bei den Rotzbacillen (cf. oben p. 167 ff.) für die Existenz der Sporenbildung eingetreten. Das einzig und allein mit Sicherheit in dieser Frage entscheidende Kriterium, nämlich der Nachweis der Keimfähigkeit (cf. oben p. 126), ist jedoch für die als „Sporen“ gedeuteten Gebilde nicht geliefert worden.

³ Boer z. B., welcher im Kochschen Institute arbeitete, hat (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890. p. 481) angegeben, dass er in zahlreichen Versuchen die Sporenbildung bei den Rotzbacillen stets vermisst hat.

⁴ Junge Hunde sind sehr empfänglich (Flügge, Grundriss d. Hyg. 5. Aufl. 1902. p. 68).

⁵ Tartakowski. (Russisch) 1899. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 26. p. 278.

⁶ Kitt. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 9.

⁷ Kranzfeld. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 10.

unempfindlich sind Haus- und weisse Mäuse¹ sowie Ratten. Der Igel ist sehr empfänglich für die Infektion.²

Bei fortgesetzter Züchtung auf künstlichen Nährböden verliert der Rotzbacillus seine Virulenz bald; künstliche Kulturen können deshalb nur dann dauernd virulent erhalten werden, wenn sie von Zeit zu Zeit durch einen empfänglichen Tierkörper geschickt werden (cf. oben p. 322).

Die Infektion geschieht unter natürlichen Umständen wohl ausschliesslich von kleinen Verletzungen der Haut, vielleicht auch der angrenzenden Schleimhäute, aus. Es bilden sich zunächst lokale Schwellungen, die gern abscedieren, und denen sich Schwellungen der Lymphgefässe und Lymphdrüsen mit eventueller Abscedierung anschliessen; dann kommt es zu allgemeiner Verbreitung der Krankheit in den Körper, zur Bildung von metastatischen, an die Tuberkel erinnernden submiliaren Knötchen in den Organen. Die rotzig veränderten Gewebsteile haben grosse Neigung zur Nekrose, zum Zerfall.

Bei Pferden ist die Prädispositionsstelle für die Rotzgeschwüre die Nasenschleimhaut. Ob hier in jedem Falle auch die primäre Infektion stattfindet, oder ob die Affektion der Nasenschleimhaut häufig eine metastatische ist, ist noch unentschieden.

Meerschweinchen gehen nach der künstlichen subkutanen Infektion im Verlaufe mehrerer Wochen, Feldmäuse schon nach 3—4 Tagen zu Grunde. Auch der kutanen (cf. oben p. 310, 409) Infektion ist das Meerschweinchen leicht zugänglich (Simoncini³). Bei männlichen Meerschweinchen entstehen, wie Straus⁴ gefunden hat, nach intraperitonealer Infektion innerhalb von 2—3 Tagen ganz charakteristische, durch den Rotzbacillus veranlasste Hodenanschwellungen, die weiterhin zu einer Vereiterung der Hoden führen („Straussche Rotzreaktion“). Dieses Verhalten der männlichen Meerschweinchen wird häufig zur Rotzdiagnose in zweifelhaften

¹ Nach den Feststellungen von Shattock sowie von Galli-Valerio (cf. Galli-Valerio. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 358) können weisse Mäuse nach Rotzinfektion tödlich erkranken. Leo (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889) fand, dass die weissen Mäuse ihre natürliche Immunität gegen Rotz verlieren, wenn sie mit Phloridzin gefüttert werden. Die Tiere scheiden nach der Phloridzindarreichung (wie der Mensch und der Hund) Zucker aus, und diese künstlich diabetisch gemachten Tiere sind für die Rotzinfektion empfänglich.

² Kitt. cf. Fortschr. d. Med. 1889. p. 392.

³ Simoncini. Ann. d'ig. sper. 1903. p. 176.

⁴ Straus. Revue vétérinaire. Juni 1889. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 11. p. 433.

Krankheitsfällen (namentlich in Krankheitsfällen des Pferdes) benutzt; und zwar wird zu diesem Zwecke den Meerschweinchen das vorliegende Krankheitsmaterial direkt intraperitoneal eingespritzt. Es gibt jedoch neben dem Rotzbacillus auch noch andere — allerdings seltener vorkommende — pathogene Bakterien, welche bei intraperitoneal infizierten Meerschweinchen derartige Hodenentzündungen hervorrufen.¹

Aus Rotzbacillenkulturen haben zuerst Kalning in Dorpat und unabhängig von ihm Preusse in Danzig eine Rotzlymphe („Mallein“) hergestellt, welche — analog dem Tuberkulin bei Tuberkulose (cf. oben p. 484) — als diagnostisches Hilfsmittel bei rotzverdächtigen Tieren benutzt werden kann. Rotzranke Pferde antworten auf die Injektion mit Temperatursteigerung.²

Die Rotzbacillen finden sich in den spezifischen Gewebsneubildungen, namentlich in den Centren der Knötchen; sie sind in Gewebsschnitten nicht leicht darstellbar. Am besten gelingt die Darstellung noch an ganz frischem Material, während man bei älterem Material oft vergeblich versucht die Bacillen durch die Färbung sichtbar zu machen. Besonders empfohlen hat Loeffler zur Färbung seine alkalische Methylenblaulösung (cf. oben p. 147). Im Übrigen muss man die Schnitte nach der oben (p. 150) angeführten Weigert'schen Methode behandeln und eine Kernfärbung in den Kauf nehmen. Eine Methode der isolierten Färbung der Rotzbacillen im Gewebe ist bisher nicht

¹ Hierher gehört z. B. der (bereits oben p. 504 erwähnte) von Kutscher (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1895. p. 156) aufgefundene Bacillus, welcher im Übrigen bei Tieren pseudotuberkulöse Veränderungen macht. Wie ferner Nocard (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. No. 11. p. 609) konstatierte, kommt bei dem Pferde eine ulceröse Lymphangitis vor, welche klinisch Rotz vortäuscht, und die durch einen (von dem Rotzbacillus verschiedenen) nach der Gram'schen Methode färbbaren Bacillus bedingt wird, der bei männlichen Meerschweinchen nach intraperitonealer Einverleibung genau dieselbe Entzündung der Tunica vaginalis macht wie der Rotzbacillus.

² Vergl. das zusammenfassende Referat über diesen Gegenstand von Eber (Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. No. 1); vergl. ferner Nocard (1898. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 24. p. 121); V. Babes (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 275). — Die Ansichten über den diagnostischen Wert des Malleins sind geteilt. So hält z. B. Schütz (Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. Bd. 20. 1894. p. 469; ebenda Bd. 24 [ref. Centr. f. Bakt. Bd. 23. p. 949]) das Mallein als diagnostisches Mittel für unzuverlässig. Vergl. hierüber auch Zieler (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 332). Schütz hat mehrfach (cf. Centr. f. Bakt. Bd. 19. p. 161, Bd. 23. p. 902) darauf hingewiesen, dass in den Lungen der Pferde rotzähnliche Knötchen vorkommen, die durch einen Rundwurm veranlasst sind; vor der Verwechselung solcher Knötchen mit echtem Rotz habe man sich namentlich auch zur Vermeidung einer falschen Beurteilung der Malleinwirkungen zu hüten.

aufgefunden. Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färben sich die Bacillen nicht.

Taf. X, Fig. 55 zeigt ein Ausstrichpräparat der Rotzbacillen, hergestellt aus einer Agarkultur.

Was die Frage der Verwendbarkeit der Agglutinationsreaktion (cf. oben p. 371 ff.) für die Diagnose der Rotzkrankheit angeht, so haben die ersten Mitteilungen hierüber Macfadyen (1896) sowie Foulerton¹ (1897) gemacht. Kleine² hat die von R. Koch geübte Methode bekannt gegeben. Die Herstellung der Testflüssigkeit (vgl. auch das entsprechende Kochsche Verfahren bei Tuberkulose; oben p. 492) geschieht hiernach in der Weise, dass Agarkulturen durch Erhitzung auf 60° C. abgetötet, dann mit Phenolkochsalslösung (wässrige Lösung, enthaltend 0,5 % Phenol und 0,85 % Chlornatrium) übergossen werden; die Bacillen werden dann von dem Nährboden abgekratzt, die Aufschwemmung mit der genannten Lösung bis zu schwach milchigem Ton verdünnt, dann filtriert. Über den Wert der Agglutinationsprüfung beim Rotz für die Diagnostik der Krankheit gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander.³ — Zur differentiell-diagnostischen Beurteilung vorliegender rotzverdächtiger Bakterienstämme ist spezifisches, Rotzbacillen sicher agglutinierendes Serum notwendig (vgl. oben p. 371). Solches Serum erhielt Kleine⁴ von Ziegen und Eseln, denen er abgetötete Rotz-Agarkultur in die Vena jugularis eingespritzt hatte.

Die Literatur über künstliche Immunisierung gegen Rotz siehe bei Kleine⁵; eine Immunisierung speciell von Meerschweinchen ist bisher nicht gelungen.

Unter „Pseudorotz“ versteht man rotzähnliche Affektionen des Tierkörpers, welche nicht durch den spezifischen Rotzbacillus, sondern durch andersartiges Material hervorgerufen werden. Unter den hierhergehörigen, durch Bakterien bedingten Infektionen seien die bereits oben (p. 517, Anm. 1) genannten, von Kutscher bzw. von Nocard entdeckten erwähnt; ferner sei hier die Beobachtung von Mayer⁶ genannt, welcher aus dem Körper rotzverdächtiger Pferde üppig wachsende, bei Zimmertemperatur lebhaft bewegliche, bei 37° C. unbewegliche

¹ Macfadyen, Foulerton. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 22. p. 137.

² F. K. Kleine. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 184.

³ Vergl. Wladimiroff in Kolle und Wassermann, Handbuch. Bd. 4. 1904. p. 1054; Ficker. Hyg. Rundschau. 1905. p. 649.

⁴ Kleine. l. c. p. 185.

⁵ Kleine. l. c. p. 188 ff.

⁶ Mayer. Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1819.

Stäbchen isolierte, die bei kleinen Ratten rotzähnliche Erscheinungen (Knötchenbildung) verursachten. Über Pseudorotz siehe im Übrigen die Darstellung von Kitt.¹

14. Der Typhusbacillus.

Die bei dem menschlichen Abdominaltyphus konstant vorkommenden Bacillen, die „Typhusbacillen“, wurden (in den inneren Organen von Typhusleichen) zuerst von Eberth² gesehen.³ Koch⁴ hat die Typhusbacillen etwa zu derselben Zeit wie Eberth gesehen und zuerst photographisch dargestellt. Gaffky⁵ hat dann den Typhusbacillus auf künstlichen Nährböden kultiviert und seine Eigenschaften einem eingehenden Studium unterworfen.

Der Typhusbacillus ist ein kurzes, plumpes Stäbchen mit abgerundeten Enden, welches im Gewebe gewöhnlich einzeln liegt, in künstlichen Kulturen aber häufig zu langen Fadenverbänden auswächst. Auf Taf. IX, Fig. 49, ist ein Klatschpräparat von einer Gelatineplattenkultur bei 1000facher Vergrößerung dargestellt; hier sieht man sowohl einzeln liegende wie auch in längeren Verbänden angeordnete Bacillen. Der Typhusbacillus hat lebhaftes Eigenbewegung, welche durch Geisselfäden bewirkt wird. Die letzteren sind, wie Loeffler⁶ festgestellt hat, dem einzelnen Bacillus, und zwar nicht nur den Enden, sondern auch den Seitenwandungen desselben, in grosser Zahl angeheftet. Jeder einzelne Bacillus trägt etwa 8—12 Geisseln. Die mikroskopische Darstellung dieser Gebilde (nach der Loefflerschen Methode) ist oben (p. 133 ff.) besprochen.⁷ Auf Taf. IX, Fig. 50, ist ein nach der genannten Methode dargestelltes Präparat bei 1000facher Vergrößerung wiedergegeben. Man findet hier mehrere einzeln liegende Bacillen mit ihren Geisseln.

¹ Kitt. Bakterienkunde u. s. w. 4. Aufl. Wien. 1903. p. 376ff.

² Eberth. Virch. Arch. Bd. 81. 1880 und Bd. 83. 1881.

³ Die fast zur selben Zeit von Klebs (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 12. 1880. p. 233) bei Abdominaltyphus in den nekrotischen Darmpartien aufgefundenen Bacillen (Abbildung der Bacillen im Darmschnitt ebenda Bd. 13. 1881. p. 399) hält Koch (Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 45) nach der Klebsschen Beschreibung ihres Aussehens nicht für Typhusbacillen, sondern für andersartige Bacillen, die nur eine sekundäre Bedeutung hatten.

⁴ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. Taf. IX und X.

⁵ Gaffky. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884.

⁶ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 630.

⁷ Vergl. namentlich p. 135.

Der Typhusbacillus färbt sich nicht nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.). Er nimmt ferner die Färbung mit Anilinfarben überhaupt etwas schwieriger an als andere Bakterienarten. Färbt man ein Trockenpräparat, welches man sich aus einer Typhusbacillenkultur hergestellt hat, mit einer gewöhnlichen wässerigen Farblösung in der gewöhnlichen Weise, so findet man viele Exemplare der Bacillen nicht intensiv, sondern nur blass gefärbt; vergl. das Photogramm Taf. IX, Fig. 49. Es empfiehlt sich deshalb, falls man überall intensive Färbung wünscht, die Färbung unter leichter Erwärmung (cf. p. 131) zu bewirken.

Gaffky war durch seine Untersuchungen zu dem Schlusse geführt worden, dass die Typhusbacillen (endständige) Sporen bilden, die sich bei Brüttemperatur in den Kulturen innerhalb 3—4 Tagen entwickeln. Es fehlen diesen „Sporen“ jedoch wesentliche Charaktere, welche man an endogenen Sporen nicht zu vermissen gewohnt ist, vor Allem die Resistenz gegen die Einwirkung höherer Temperaturen. Besonders durch Buchner¹ ist später auf Grund experimenteller Untersuchungen die Sporenbildung bei den Typhusbacillen lebhaft bestritten worden. Es unterliegt jetzt keinem Zweifel mehr, dass Sporenbildung bei dem Typhusbacillus nicht existiert.

Übrigens sind (aus künstlichen Kulturen stammende) Typhusbacillen ziemlich resistent; nach Flügge² halten sie sich im ausgetrockneten Zustand bis zu 3 Monaten lebensfähig. — Was die Resistenz gegen Erhitzung angeht, so gehen nach neueren Untersuchungen von Clark und de M. Gage³ die Typhusbacillen, im feuchten Zustande 5 Min. auf 55° C. erhitzt, zum allergrössten Teile zu Grunde; ein Teil der Individuen überlebt jedoch, und zur sicheren Abtötung dieser ist 5 Min. lange Erhitzung auf 85° C. notwendig. Kurpjuweit⁴ findet, dass 2 proc. Sodalösung den Typhusbacillus schon bei 50° bis 52° C. in 5 Min. sicher abtötet. Nach Untersuchungen von Ina Rosqvist⁵ sind aerob gezüchtete Typhusbacillen resistenter gegen Erhitzung als anaerob gezüchtete (vgl. unten p. 521). — Eine grössere Reihe von Autoren haben sich mit der Frage der Widerstandsfähigkeit des Typhusbacillus gegen die Einwirkung der

¹ Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 4. 1888. No. 12—13.

² Flügge, Grundriss d. Hyg. 5. Aufl. Leipzig. 1902. p. 62.

³ Clark and de M. Gage. 34. Annual rep. of the State board of health of Massachusetts (for 1902). p. 32.

⁴ Kurpjuweit. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 371.

⁵ Ina Rosqvist. Hyg. Rundschau. 1904. p. 364.

Kälte beschäftigt. Sedgwick und Winslow¹ liessen Typhusbacillen in Wasser einfrieren; innerhalb 2 Wochen starben mehr als 99⁰/₀ der Keime ab; einige Exemplare aber waren noch nach 12 Wochen langem Einfrieren am Leben; de M. Gage² sah einzelne Exemplare selbst noch nach 9 Monaten lebend. Es geht aus diesen Untersuchungen ebenso wie aus denen anderer Autoren³ die grosse Widerstandsfähigkeit des Typhuskeims gegen Kälte hervor. — Zur Desinfektion von Typhusstühlen, -urin etc. empfiehlt das Kaiserliche Gesundheitsamt⁴ namentlich drei chemische Mittel: verdünntes Kresolwasser, Kalkmilch, Chlorkalk. Die bezüglichen Vorschriften siehe oben p. 55, Anm. 8, und p. 57, Anm. 4. Zur Desinfektion von Badewässern empfiehlt Babucke⁵ Chlorkalk (250 g für ein Vollbad von 200 l; $\frac{1}{2}$ Stunde einwirken lassen; die Zinkwanne wird nicht geschädigt).

Der Typhusbacillus gedeiht bei Sauerstoffanwesenheit sowohl wie bei Sauerstoffabschluss. Er wächst auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden (selbst bei leicht saurer Reaktion derselben [cf. oben p. 31]); am besten gedeiht er bei Brüttemperatur; er kommt aber auch bei Zimmertemperatur fort, wenn er bei der letzteren auch erheblich langsamer wächst (cf. auch p. 536).

Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf der Gelatineplatte haben die Kolonien ein ganz verschiedenes Aussehen, je nachdem sie sich in der Tiefe oder an der Oberfläche des Nährbodens entwickeln. Die tiefliegenden Kolonien stellen sich als kleine, über Stecknadelkopfgrosse kaum hinausgehende, weissgraue, kugelförmige Gebilde dar; entwickelt sich die Kolonie jedoch an der Oberfläche der Nährgelatine, so bleibt sie nicht von der beschriebenen geringen Grösse, sondern breitet sich nach allen Seiten aus, indem sie einen dünnen, häutchenförmigen, buchtig begrenzten, blattartig gezeichneten Überzug auf der Gelatineoberfläche bildet. Wird die Kolonie in ihrer seitlichen Ausbreitung nicht durch benachbarte Kolonien gehemmt, d. h. kann sie sich ungestört entwickeln, so erreicht der Oberflächenbelag in

¹ Sedgwick und Winslow. 1899 (Or.-Referat Centr. f. Bakt. Bd. 27. p. 684); Memoirs of the American acad. of arts and sciences. vol. 12. 1902. p. 478ff. Hier auch die Literatur.

² de M. Gage. 1902. (Or.-Ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 279).

³ Vergl. z. B. W. H. Park. Proceed. of the New York pathol. soc. for the years 1899 and 1900. p. 195; New York university bull. Jan. 1901. p. 29ff.; Brehme. Arch. f. Hyg. Bd. 40. 1901.

⁴ Ratschläge für Ärzte u. s. w., bearbeitet im Kais. Ges.-Amte. 1903. Siehe auch Zeitschr. f. Medicinalbeamte. 1903. Beilage p. 227.

⁵ Babucke. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 802 (Arbeit aus R. Pfeiffers Institut).

5 Tagen bei Zimmertemperatur einen Durchmesser von c. 5 mm. Fig. 52 auf Taf. IX zeigt eine oberflächliche und mehrere tiefliegende Kolonien des Typhusbacillus nach 2 tägigem Wachstum, bei 100 facher Vergrößerung. Die tiefliegenden Kolonien sind auf dem Bilde nicht scharf eingestellt; an der (scharf eingestellten) oberflächlichen Kolonie sieht man die oben erwähnte buchtige Begrenzung sowie die blattartige Zeichnung. Ausserdem erblickt man an dieser Kolonie, und zwar in dem rechten oberen Teile derselben, ein kleines rundes, dunkler erscheinendes (d. h. in Wirklichkeit weniger durchsichtiges) Gebilde, eine Art Nabel; es ist dies diejenige Stelle, an welcher die Kolonie zuerst (im Innern der Gelatine) entstand, um sich dann später, nachdem sie die Oberfläche der Gelatine erreicht hatte, auf derselben flächenhaft auszubreiten. Ein derartiger „Nabel“ lässt sich an jeder oberflächlichen Plattenkolonie des Typhusbacillus feststellen. Impft man den Typhusbacillus strichförmig auf die Gelatineoberfläche, so bildet sich sofort ein häutiger Oberflächenbelag, welcher von dem Impfstriche ausgehend den Nährboden überzieht. In der Gelatine-Stichkultur wächst der Typhusbacillus längs des ganzen Impfstiches als grauweißer Faden; an der Oberfläche bildet sich auch hier der häutchenförmige Überzug.

Das geschilderte Aussehen der Kolonien auf der Gelatineplatte wird dann beobachtet, wenn die „Nährgelatine“ in der vorschriftsmässigen Weise zusammengesetzt und hergestellt ist (cf. oben p. 188—193) und wenn die Züchtungstemperatur nicht zu hoch gewählt wird (cf. p. 194). Impft man den Typhusbacillus in dünneren (etwa 3 proc.) Gelatinenährboden ein, d. h. in einen Nährboden, welcher den lebhaft eigenbeweglichen Zellen des Typhusbacillus weniger Widerstand bietet als die gewöhnliche 10 proc. Gelatine, so zeigen die entstehenden Kolonien die Tendenz, Bacillenfäden in ihre Umgebung herauswachsen zu lassen; die Kolonien bekommen dadurch am Rande ein lockeres, fädiges Gefüge. Dem Typhusbacillus verwandte Bakterien, wie z. B. das *Bacterium coli commune* (von der Differenzierung der beiden Arten von einander wird unten ausführlich gesprochen werden), welche weniger lebhafte Eigenbewegung besitzen, zeigen unter denselben Verhältnissen der Züchtung diese fädige Auflösung des Randes der Kolonien weniger ausgesprochen oder auch fehlend. Auf diese Verhältnisse hat zuerst W. Rosenthal¹ aufmerksam gemacht. Eine dünne (3,3 proc.) Gelatine hat (unter Benutzung von spontan alkalisch

¹ W. Rosenthal. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 55. 1895; Autorreferat in Baumgartens Jahresber. 1895. p. 429.

gewordenem Urin als Lösungsmittel) auch Piorkowski¹ hergestellt und für Typhusuntersuchungen bzw. zur Differenzierung des Typhusbacillus von dem *Bacterium coli commune* nach dem oben genannten Aussehen der Kolonien empfohlen.²

Auf der Oberfläche von Nähr-Agar wächst der Typhusbacillus bei Brüttemperatur in Gestalt eines grauweissen, feuchten, transparenten (cf. p. 235) Belages. Charakteristische Kolonien erhält man auf der Agarplatte nach Hiss³ bei Verwendung eines Nährbodens von folgender Zusammensetzung:

Agar 15 g, Gelatine 15 g, Liebig's Fleischextrakt 5 g, Kochsalz 5 g, Traubenzucker 10 g, dest. Wasser 1000 ccm. Die chemische Reaktion der Lösung wird nicht geändert.

Die Kulturplatten sollen 12 bis 18 Stunden bei 37° C. bebrütet werden; der Typhusbacillus zeigt dann fädige, das *Bacterium coli commune* mehr geschlossene Kolonien.⁴

Säet man den Typhusbacillus in Nährbouillon ein, die bei Brüttemperatur gehalten wird, so tritt zunächst (innerhalb von 24 Stunden) eine allgemeine Trübung der Kulturflüssigkeit ein; weiterhin beginnen dann die oberen Partien der Bouillon sich zu klären, indem die Bakterienmasse mehr und mehr sedimentiert.

Wie Gaffky ermittelte, bildet der Typhusbacillus auf der Kartoffelfläche (bei Brüttemperatur) makroskopisch unsichtbare dünne Überzüge. Die infizierten Kartoffelflächen lassen „im Laufe der folgenden Tage für das blosse Auge nur sehr geringe Veränderungen erkennen. Die besäeten Flächen scheinen wohl ein etwas gleichmässigeres und feuchteres Aussehen anzunehmen; doch sieht man makroskopisch von einem Wachstum nichts. Versucht man aber — nach etwa 48 Stunden — mit der Platinadel von der Oberfläche eine geringe Menge zur mikroskopischen Untersuchung zu entnehmen, so erhält man den Eindruck, als ob die ganze Fläche in eine zusammenhängende resistenter Haut verwandelt wäre, ohne dass sich von Eintrocknung auch nur eine Spur wahrnehmen liesse. Von welcher

¹ Piorkowski. Centr. f. Bakt. I. Bd. 25. 1899. p. 319; ebenda Bd. 26. p. 737. In 2—3 Tage altem, alkalisch gewordenen Urin werden 0,5% Pepton und 3,3% Gelatine gelöst.

² Über die Verwendbarkeit bzw. den Wert der Piorkowskischen dünnen Harngelatine vergl. u. a. Wittich (Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 390 ff.), Herford (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34. 1900. p. 341 ff.).

³ Ph. H. Hiss jr. Journ. of med. research. vol. 8. 1902. p. 148 ff. — Vergl. auch Higley. Med. News. March 29, 1902.

⁴ Vergl. die schönen, der Hiss'schen Arbeit beigegebenen Photogramme.

Stelle der Oberfläche man aber auch ein minimales Kartoffelstückchen entnehmen mag, überall, auch an den nicht besäeten Partien, findet man bei der mikroskopischen Untersuchung in ganz überraschenden Mengen die verimpften Bacillen, meist von der gewöhnlichen Länge, zum Teil aber auch in Form längerer Scheinfäden. Die ganze Oberfläche scheint fast nur aus den Bacillen zu bestehen.“¹ Allerdings kommen von dem genannten „typischen“ Aussehen der Kartoffelkultur auch Abweichungen vor. E. Fraenkel und Simmonds² haben zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die Typhusbacillen auf manchen Kartoffelsorten graue, in ihren Grenzen deutlich erkennbare, schmierige Beläge bilden. Zum Zustandekommen der „typischen“, von Gaffky beschriebenen Erscheinungsweise der Kartoffelkultur scheint die normale, leicht saure Reaktion der Kartoffel unerlässlich zu sein. (Dass übrigens nicht bloss der Typhusbacillus, sondern auch andere, in gewisser Weise typhusbacillusähnliche, Bakterienarten bezüglich des Wachstums auf der Kartoffel von der chemischen Reaktion dieses Nährbodens abhängig sind, hat Fremlin³ festgestellt.)

Die Kartoffelkultur wurde seinerzeit von Gaffky benutzt, um den Typhusbacillus von solchen Bakterienarten zu unterscheiden, welche durch andere Kulturmerkmale nicht mit Sicherheit von ihm zu unterscheiden waren; aus den vorstehend über die Kartoffelkultur gegebenen Erörterungen geht jedoch hervor, dass die Kartoffelkultur ein absolut sicheres, zuverlässiges Unterscheidungsmerkmal nicht darstellt.

Liegt die Aufgabe vor, irgend eine Wasser- oder Bodenprobe, eine bestimmte Milch etc. auf den Typhusbacillus zu untersuchen, d. h. festzustellen, ob sich dieser Mikroorganismus in dem Materiale vorfindet oder nicht, so wird das zweckmässig so ausgeführt, dass man zunächst Gelatineplatten von der zu untersuchenden Probe herstellt, und dass man dann unter den entstehenden Kolonien auf typhusähnlich wachsende fahndet. Es gibt nun im Wasser, im Boden, in Fäces, in der Milch etc. zahlreiche Arten von Bakterien, welche auf der Gelatineplatte in ähnlicher Weise gedeihen wie der Typhusbacillus, die also durch das Aussehen der Plattenkolonie nicht ohne Weiteres von dem Typhusbacillus unterschieden werden können. Haben wir in einem solchen Falle „typhusverdächtige“ Kolonien gefunden, so kommt es also darauf an, dieselben

¹ Wörtlich aus der Arbeit von Gaffky, l. c. p. 388, 389.

² E. Fraenkel und Simmonds. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887.

³ Fremlin. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 306.

weiter zu prüfen. Sehr einfach würde die Sache liegen, wenn wir eine bestimmte Versuchstierspecies zur Verfügung hätten, welche in spezifischer Weise auf die Einverleibung des Typhusbacillus reagierte; alsdann würde es nur notwendig sein, das zu bestimmende Bakterienmaterial dem Tiere einzuverleiben und den Erfolg abzuwarten. Eine derartige Tierspecies haben wir aber leider nicht. Wir sind also auf die Prüfung des fraglichen Materials durch Mikroskop und künstliche Kultur angewiesen (cf. oben p. 304, 305).

Diejenigen Bakterienarten, die auf der Gelatineplatte dem Typhusbacillus ähnlich wachsen, werden von vielen Autoren als „typhusähnliche Bakterienarten“ bezeichnet; zu bemerken ist hierzu, dass diese Bezeichnung durchaus gar keine andere Ähnlichkeit im Sinne hat als die auf der Gelatineplatte dokumentierte, d. h. dass sie nur ein einziges, in der gesamten Biologie des Typhusbacillus recht untergeordnetes Kriterium berücksichtigt. Zu den „typhusähnlichen“ Bakterienarten gehört auch das (in unserem Darmsystem konstant vorhandene) *Bacterium coli commune*, und auf die Unterscheidung gerade dieser Art von dem Typhusbacillus beziehen sich ausserordentlich viele Arbeiten, welche seit der Gaffkyschen Publikation über den Typhusbacillus entstanden sind.

Von Chantemesse und Widal¹ wurde (1887) angegeben, dass der Typhusbacillus eine grössere Resistenz gegen geringe Mengen von Karbolsäure (die dem Nährboden zugesetzt wird) besitze als andere Bakterienarten; und es wurde diese Eigenschaft des Typhusbacillus zur Differentialdiagnose und zur Trennung von anderen Arten empfohlen. Spätere Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass eine zur differentiell-diagnostischen Verwertung ausreichende Resistenz des Typhusbacillus gegen Karbolsäure nicht besteht.² (Die genannte besondere Resistenz, welche nach Chantemesse und Widal dem Typhusbacillus gegen Karbolsäure zukommen sollte, liegt auch bestimmten Verfahren zu Grunde, welche Vincent sowie Parietti seinerzeit [1890] zur Isolierung des Typhusbacillus aus Wasser empfohlen haben.³)

¹ Chantemesse et Widal. Arch. de physiol. norm. et path. 1887. No. 3.

² So fand z. B. Dunbar (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 506), dass dem *Bacterium coli commune* eine grössere Resistenz gegen Karbolsäure zukommt als dem Typhusbacillus.

³ Vincent, Parietti. Siehe Baumgartens Jahresber. 1890. p. 231, 232. Vergl. hierüber auch Meusbürger und Rambousek (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 476 ff.).

Diagnostisch verwertbar dagegen ist nach den Ermittlungen von Kitasato¹ neben der Kartoffelkultur das Verhalten der (24 Stunden bei 37° C. gewachsenen) Bouillonkultur (nach meinen Erfahrungen darf hierbei nur zuckerfreie Bouillon² benutzt werden) beim Zusatz von Kaliumnitrit und Schwefelsäure, d. h. beim Zusatz von salpetriger Säure.

Behufs Anstellung der Reaktion wird zu 10 ccm der Kultur 1 ccm einer $\frac{1}{50}$ proc. wässrigen Lösung von reinem Kaliumnitrit zugegeben; dann werden einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure zugefügt.

Während bei manchen dem Typhusbacillus ähnlichen Bakterienarten (z. B. bei dem Bacterium coli) nach diesem Zusatz eine Rotfärbung³ eintritt (Bildung von Nitrosoindol, „Indolreaktion“), bleibt diese Rotfärbung in den Typhusbacilluskulturen aus. Die Typhusbacillen producieren, zum Unterschied von vielen sonst ähnlichen Arten, kein Indol; — wenigstens lässt sich keine Indolbildung nachweisen, wenn man, wie oben angegeben, Bouillonkulturen untersucht, die bei 37° 24 Stunden gewachsen sind. In alten Typhuskulturen hat bereits vor einer grösseren Reihe von Jahren Chantemesse⁴ eine Rotfärbung nach Zusatz der Indol-Reagentien gesehen. Und später hat Morris⁵ darauf aufmerksam gemacht, dass in Kulturen des Typhusbacillus in Peptonbouillon, die 10 Tage bei 37° gewachsen sind, stets Indol deutlich nachweisbar ist. Morris betont jedoch, dass dieses Faktum der Brauchbarkeit der Indolprobe für die Differentialdiagnose des Typhusbacillus keinen Eintrag tut: in 1—2 täglichen Kulturen ist Indol nie nachzuweisen. (Über Indolbildung durch Bakterien im Allgemeinen vergl. auch oben p. 85.)

Nach Erdmann und H. Winternitz⁶ bildet der Typhusbacillus Proteinochrom (cf. oben p. 86), während z. B. dem Bact. coli commune diese Eigenschaft abgeht.

¹ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 518.

² Nach Th. Smith (Journ. of exper. med. Sept. 1897. p. 543) ist einfache Peptonlösung (cf. oben p. 205) hier ungeeignet zur Anstellung der Indolprobe.

³ Der rote Farbstoff (Nitrosoindol) lässt sich durch Versetzen der Flüssigkeit mit Amylalkohol und Ausschütteln mit demselben in den Amylalkohol überführen und dadurch als Nitrosoindol identifizieren resp. von anderen ähnlichen Verbindungen der Kulturflüssigkeit unterscheiden (vergl. auch hinten unter „Choleravibrio“).

⁴ Chantemesse. Traité de méd. p. 734 (citirt nach Péré, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. p. 513).

⁵ Max Morris. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897. p. 309, 310.

⁶ Erdmann und H. Winternitz. Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 984.

Ferner ist von grosser diagnostischer Bedeutung die Gärungsprobe. Th. Smith¹ hat (1890) angegeben — und diese Angabe hat sich durchaus bestätigt —, dass der Typhusbacillus bei seinem Wachstum in Traubenzucker-Bouillon (cf. oben p. 204) keine Gasbildung hervorruft, während es ähnliche Bakterienarten gibt — speciell auch das *Bacterium coli commune* gehört hierher —, die Gasbildung bewirken. Eine Säuerung der Traubenzucker-Bouillon wird, wie Th. Smith später² mitgeteilt hat, sowohl durch den Typhusbacillus wie auch durch das *Bacterium coli commune* hervorgerufen.³

Die Gärungsprobe wird am besten in den oben (p. 204, 234, 254) bereits erwähnten Gärungskölbchen angestellt. Wichtig ist das Faktum, dass die Prüfung der (bei 37° gehaltenen) Kulturflüssigkeit auf eingetretene Säuerung nach 24stündiger Kultivierung vorgenommen werden muss. Wie nämlich Th. Smith⁴ gefunden hat, kann die primär auftretende, nach 24stündiger Kultur nachzuweisende Säuerung einer später, sekundär, auftretenden Alkalescenz Platz machen. Die letztere tritt immer zuerst in dem offenen, mit dem atmosphärischen Sauerstoff in Kontakt stehenden Schenkel des Gärungskölbchens auf; und sie wird namentlich dann beobachtet, wenn der Traubenzuckergehalt der Nährlösung kein sehr hoher war (0,3—0,5%). (Hat man 1% oder noch mehr Traubenzucker enthaltende Nährbouillon verwendet, so ist die zunächst auftretende Säuerung so stark, dass das Wachstum bald ganz aufhört; damit ist dann auch das sekundäre Auftreten der alkalischen Reaktion ausgeschlossen.)

Die von dem Typhusbacillus in traubenzuckerhaltigen Nährböden gebildete Säure ist nach Péré⁵ Linksmilchsäure.

Milchzucker wird durch den Typhusbacillus nicht angegriffen. In Gärungskölbchen mit $\frac{1}{2}$ - bis 2proc. Milchzuckerbouillon, die sicher traubenzuckerfrei ist (cf. oben p. 197), und aus der die Luft vor der Impfung entfernt ist (cf. p. 254), wächst der Typhusbacillus nur in der Kugel des Kölbchens, d. h. im Kontakt mit dem freien Sauerstoff der Atmosphäre, den Nährboden dabei stärker alkalisch machend (vgl.

¹ Th. Smith. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. No. 16. p. 504.

² Th. Smith. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 367.

³ Rohrzucker wird nach Th. Smith durch keine der beiden Arten vergoren. In Milchzuckerbouillon macht nur das *Bacterium coli* Säuerung, nicht der Typhusbacillus.

⁴ Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 4, 5.

⁵ Péré. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 739, 740.

auch p. 531: Verhalten des Typhusbacillus in Milch). (Das Bact. coli commune zerlegt den Milchzucker unter Säure- und Gasbildung.)

Nach den eigenen Erfahrungen des Verf.¹ ist die Kultivierung in Gärungskölbchen mit Traubenzuckerbouillon, die bei 37° C. gehalten werden, die beste Methode, die es gibt, um in irgend einem Falle der Praxis zu entscheiden, ob eine bestimmte, typhusverdächtige Bakterienart von dem Typhusbacillus verschieden ist, oder ob es event. in Frage kommen könnte, dass sie mit dem Typhusbacillus identisch wäre. Was zunächst die in dem Wasser vorkommenden Bakterienarten angeht, welche auf der Gelatineplatte ein Wachstum zeigen, das mit dem des Typhusbacillus Ähnlichkeit hat, so sieht man ganz gewöhnlich, dass diese Bakterienarten nach der Einsaat in Traubenzuckerbouillon, die bei 37° C. gehalten wird, überhaupt gar nicht zur Entwicklung kommen; stellt man jedoch die geimpften Kölbchen bei Zimmertemperatur auf, so erfolgt ohne Weiteres ergiebiges Wachstum. Selbstverständlich ist eine Bakterienart, die zwar bei Zimmer-, aber nicht bei Brüttemperatur wächst, hierdurch sofort als verschieden von dem Typhusbacillus erwiesen. Ferner konstatiert man bei den genannten „typhusähnlichen“ Wasserbakterien, dass sie in den Gärungskölbchen, die man vor der Impfung sorgfältig luftfrei gemacht hat (cf. oben p. 254), ausschliesslich in der Kugel, d. h. in Kontakt mit dem atmosphärischen Sauerstoff, zu wachsen vermögen: die Bouillon in dem aufsteigenden Schenkel des Kölbchens bleibt absolut klar. Auch dieser Punkt unterscheidet diese „typhusähnlichen“ Bakterien ohne Weiteres mit Sicherheit von dem Typhusbacillus; der letztere trübt unter allen Umständen die Traubenzuckerbouillon in dem ganzen Gärungskölbchen zunächst gleichmässig, und erst nach weiterem Stehen der Kultur findet eine Sedimentierung der suspendierten Bakterienzellen statt, womit dann eine allmähliche Klärung der Kulturflüssigkeit in dem aufsteigenden Schenkel des Kölbchens verbunden ist. Ähnliche Bakterien, wie wir sie eben als in dem Wasser vorkommend kennen gelernt haben, kommen z. B. auch in der Milch gelegentlich vor. Ebenso ist es auch mit Fäces; auch hier findet man gelegentlich auf den zunächst angelegten Gelatineplatten (neben Kolonien, die weiterhin mit Sicherheit als Bacterium coli zu bestimmen sind) solche Kolonien, welche zunächst typhus- resp. Bacterium coli-verdächtig erscheinen, die dann aber mit Hülfe der

¹ Vergl. hierüber meine Notizen über Untersuchung des Spreewassers auf Typhusbacillen (Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 99), sowie die auf meine Anregung entstandene Arbeit von del Rio (Arch. f. Hyg. Bd. 22. 1895).

Gärungskölbchen-Kultur ohne Weiteres als fremdartige, weder dem Typhusbacillus noch dem Bacterium coli angehörige, Dinge erkannt werden. Der Typhusbacillus, in (luftfrei gemachte) Gärungskölbchen übertragen, die mit Traubenzuckerbouillon gefüllt sind, und die dann bei 37° C. gehalten werden, trübt binnen 24 Stunden die gesamte Kulturflüssigkeit; die letztere wird dabei stark sauer; Gasbildung findet dabei nicht statt.¹ (Das Bacterium coli wächst unter den genannten Umständen genau so wie der Typhusbacillus, bildet auch ebenso Säure; der einzige Unterschied von der Typhuskultur ist der, dass sich in dem geschlossenen Schenkel des Kölbchens Gas ansammelt.) Eine Bakterienart, welche auf der Gelatineplatte in ihren oberflächlichen Kolonien häutchenförmig („typhusähnlich“) wächst, sich bei der Untersuchung der bei 37° C. gewachsenen Kultur im hängenden Tropfen als eigenbewegliches Stäbchen erweist und bei der Kultur in Gärungskölbchen mit luftfreier Traubenzuckerbouillon bei 37° C. innerhalb von 24 Stunden die gesamte Kulturflüssigkeit unter Säuerung und ohne Gasbildung trübt, ist bis jetzt nur in dem Typhusbacillus gefunden worden. Damit soll selbstverständlich nicht gesagt sein, dass nicht vielleicht in der Zukunft gelegentlich irgendwo eine neue Bakterienart gefunden werden wird, die dieselben Charaktere zeigt; in solchem Falle wird man dann nach anderweitigen Differenzen suchen müssen; es soll damit vielmehr nur gesagt sein, dass die Entscheidung, ob eine bestimmte, auf der Gelatineplatte gefundene Kolonie dem Typhusbacillus zugehören **kann**, in der Praxis gewöhnlich viel leichter zu erledigen ist, als es in den meisten diesen Gegenstand behandelnden Arbeiten dargestellt wird.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass (1890) Holz² in Anlehnung an die von Gaffky ermittelten (oben, p. 523 besprochenen) Eigenschaften des Kartoffelnährbodens eine (saure reagierende) Kartoffel-Gelatine konstruiert hat, welche zur Differentialdiagnose des Typhusbacillus von anderen ähnlichen Bakterienarten dienen sollte.

¹ Hat man nicht dafür gesorgt, dass kurz vor Beimpfung der Kölbchen die Bouillon luftfrei gemacht wurde (cf. oben p. 254, 528), so kommt es, wie ich gefunden habe, gelegentlich vor, dass während des Aufenthalts der Kölbchen im Brutschrank bei 37° sich kleinste Luftbläschen aus der Bouillon ausscheiden und oben im geschlossenen Schenkel ansammeln. Das kann selbstverständlich dann zu einer Täuschung bezüglich der Frage der Gasbildung Veranlassung geben.

² Holz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 159 ff.

Günther, Bakteriologie. 6. Auflage.

Wir haben bereits oben (p. 198) die Darstellung dieser Kartoffelgelatine angegeben. Nach Holz wachsen auf diesem Nährboden Typhusbacillen sehr gut; im Übrigen ist nach dem Autor diese Kartoffelgelatine für Bakterien viel weniger günstig als gewöhnliche Nährgelatine. (Setzte Holz der Kartoffelgelatine 0,05 % Karbolsäure zu, so wurde das Wachstum etwa vorhandener Schimmelpilze [die in der blossen Kartoffelgelatine ausgezeichnet wachsen] erheblich beschränkt, während die Entwicklung der Typhusbacillen durch den Karbolzusatz nur wenig beeinflusst wurde.)

Auf der Holzschen Kartoffelgelatine fussend hat (1895) Elsner¹ zum Zwecke der leichteren Auffindung des Typhusbacillus eine Nährgelatine angegeben, welche ebenfalls eine Kartoffelgelatine ist, von der Holzschen sich aber dadurch unterscheidet, dass sie noch einen Zusatz von Jodkalium erhält. Nach Elsner verfährt man bei der Bereitung dieses Nährbodens in der Weise, „dass man gewöhnliche Gelatine² mit einem Kartoffelauszug ($\frac{1}{2}$ kg auf 1 l Wasser) zusammen kocht, ihr dann durch Zusatz von Normal-Natronlauge einen Säuregrad gibt, wie ihn bereits Holz fand“, filtriert und sterilisiert. Im Bedarfsfalle gibt man nun diese Gelatine in Erlenmeyersche Kölbchen und versetzt sie mit 1 % Jodkalium; in diese Mischung impft man hinein und giesst die nötigen Platten.“

Auf der Elsnerschen Jodkalium-Kartoffelgelatine wachsen nach Angabe des Autors Bakterien im Allgemeinen sehr schlecht, während der Typhusbacillus und vor Allem das *Bacterium coli commune* gut darauf gedeihen. Während das *Bacterium coli* aber üppig wächst und die Kolonien (bei günstiger Temperatur) bereits in 24 Stunden „völlig ausgewachsen erscheinen“, sind die Typhuskolonien „nach 24 Stunden bei schwacher Vergrösserung noch fast gar nicht sichtbar“. „Nach 48 Stunden aber erscheinen die Typhuskolonien als kleine, hellglänzende, Wassertropfen ähnliche, äusserst fein granulierten Kolonien neben den grossen, viel stärker granulierten, braungefärbten Kolonien des *Bacterium coli*.“

¹ Elsner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1895. p. 29.

² D. h. Gelatinetafeln.

³ Hierzu bemerkt Elsner anmerungsweise: „Auf 10 cem Gelatine kommen 2,5—3,0 cem $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlauge, um sie zu neutralisieren. Als Indikator diene Lakmustinktur. Dies erreicht man ungefähr, wenn man so viel Lauge vor dem Filtrieren zusetzt, dass die Abkochung nur noch schwach sauer reagiert. Bei Sterilisieren säuert sie dann entsprechend viel nach. Natürlich muss nach dem Sterilisieren auf die Richtigkeit der Reaktion geprüft werden.“ — Über den Säuregrad der Holzschen Gelatine vergl. auch oben p. 198.

Die Ansichten über den Wert der „Elsnerschen Jodkalium-Kartoffelgelatine“ — soweit man nach dem oben mitgeteilten, nicht ganz präzise gefassten Originalrecept überhaupt von einem bestimmten, stets in derselben Weise zusammengesetzten Nährboden sprechen kann — für den Nachweis des Typhusbacillus sind geteilt. Es gibt Autoren, welche sich sehr für die Anwendung derselben ausgesprochen haben, während Andere weniger befriedigende Resultate erreichten. Was das Tatsächliche angeht, so steht jedenfalls einerseits fest, dass von Bakterien nicht etwa nur der Typhusbacillus und das *Bacterium coli* auf diesem Nährboden wachsen. Man findet bei Anwendung desselben in der Praxis nicht selten Kolonien, die genau der Elsnerschen Beschreibung der Typhuskolonien entsprechen, die aber bei weiterer Prüfung sich als ganz andere Dinge herausstellen. Man muss also unter allen Umständen die in Frage kommenden Kolonien resp. aus ihnen entnommenes Material auf das Sorgfältigste auf die weiteren, dem Typhusbacillus zukommenden Eigenschaften hin untersuchen. Andererseits ist sicher, dass der Elsnersche Nährboden das Bakterienwachstum ganz im Allgemeinen, auch das Wachstum des Typhusbacillus und des *Bacterium coli*, ganz ausserordentlich zurückhält — verglichen mit den gewöhnlichen Nährböden.

Bezüglich der Kulturdifferenzen, welche speciell zwischen dem Typhusbacillus und dem *Bacterium coli commune* bestehen, seien hier noch einige Punkte erwähnt, zunächst das Verhalten der beiden Organismen bei der Kultivierung in steriler Milch: Der Typhusbacillus bewirkt eine geringe Säuerung¹, aber, selbst bei Monate langem Stehen bei Brüttemperatur, keine Gerinnung der Milch, während das *Bacterium coli* bei 37° C. bereits in 24—48 Stunden starke Säuerung und Gerinnung der Milch hervorruft.² (Damit in Übereinstimmung steht auch die [bereits 1889] von Petruschky³ festgestellte Tatsache, dass der Typhusbacillus auf neutraler Molke [Milchserum; cf. oben p. 56] sehr geringe Mengen Säure bildet [in Volumprocenten der

¹ Oben, p. 527, haben wir ausgeführt, dass der Typhusbacillus den Milchzucker nicht angreift. Die in Milch zu beobachtende geringe Säuerung durch den Typhusbacillus wird von Th. Smith (Journ. of the Boston Soc. of med. sc. 1898, June 21) auf die Anwesenheit einer Substanz in der Milch zurückgeführt, welche sich Bakterien, und speciell auch dem Typhusbacillus gegenüber wie Traubenzucker verhält (cf. oben p. 527), und die zu ungefähr 0,1% in der Milch vorhanden ist.

² cf. Chantemesse und Widal (Soc. de biol. Paris. 7 nov. 1891), ferner Dunbar (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 491).

³ Petruschky. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 662.

zur Neutralisierung verbrauchten $\frac{1}{10}$ Normal-Natronlauge ausgedrückt 2—3‰], während das *Bacterium coli* auf demselben Nährboden erheblich grössere Mengen [7—8‰] Säure bildet.)¹

Von der Eigenschaft des *Typhusbacillus*, den Milchzucker nicht anzugreifen (cf. p. 527) — während z. B. das *Bact. coli commune* den Milchzucker unter Säurebildung vergärt —, haben (1902) v. Drigalski und Conradi² zur Konstruktion eines Nährbodens Gebrauch gemacht, der in den letzten Jahren speciell zur Isolierung des *Typhusbacillus* aus Fäces vielfach Verwendung gefunden hat. Es handelt sich um ein ziemlich konzentriertes (3 proc.) Nähragar, dem $1\frac{1}{2}$ ‰ Milchzucker, ferner zur Anzeige säurebildender (den Milchzucker zerlegenden) Kolonien etwas Lakmus, endlich zur Hintanhaltung der Entwicklung fremder (z. B. Luft-) Keime etwas Krystallviolett (vgl. oben p. 63) zugesetzt ist. Die — nicht ganz einfache — Herstellung geschieht nach dem Originalrecept der Autoren in folgender Weise:

a) 1500 g zerkleinertes Rindfleisch 12—24 Stunden mit 2000 ccm Wasser stehen lassen. Das abgepresste Fleischwasser 1 Stunde kochen; filtrieren; versetzen mit 20 g Pepton Witte, 20 g Nutrose³, 10 g Kochsalz; 1 Stunde kochen; filtrieren; zusetzen 60 g Agar; 3 Stunden kochen; schwach alkalisieren (Indikator Lakmuspapier); filtrieren; $\frac{1}{2}$ Stunde kochen.

b) 260 ccm Lakmuslösung nach Kubel und Tiemann⁴ 10 Minuten kochen; 30 g chem. reinen Milchzucker zusetzen; 15 Min. (nicht länger! [behufs Vermeidung von Zersetzung des Milchzuckers]) kochen.

c) Die heisse Lakmusmilchzuckerlösung (b) zusetzen zu der heissen Agarlösung (a); umschütteln; die etwa verschwundene schwach alkalische Reaktion wiederherstellen; 4 ccm heisse, sterile, 10 proc. Lösung von wasserfreier Soda zusetzen; ferner Zusatz von 20 ccm einer jedesmal frisch zu bereitenden Lösung von 0,1 g Krystallviolett B⁵ in 100 ccm warmem dest. Wasser.

Auf dem Nährboden von v. Drigalski und Conradi bildet der *Typhusbacillus* blaue, das *Bact. coli commune* rote Kolonien (vergl. auch oben p. 282).

Zur Anlage der Kulturen empfehlen die Autoren nicht Petrische Schälchen (cf. oben p. 237), sondern grössere Doppelschalen von 15—20 cm

¹ Zu ähnlichen Zahlen gelangte bei Versuchen mit Milch auch Rambousek (Arch. f. Hyg. Bd. 38. 1900. p. 398).

² v. Drigalski und Conradi, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 283 ff.

³ Statt der Nutrose eignet sich auch Tropon (v. Drigalski. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 781).

⁴ Zu beziehen von C. A. F. Kahlbaum. Berlin SO., Schlesischestr. 35.

⁵ Zu beziehen von den „Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning“ zu Höchst a. M.

Durchmesser und 1—2 cm Höhe, in die der Nährboden in geschmolzenem Zustande mindestens 2 mm hoch eingegossen wird, um dort zur Erstarrung gebracht zu werden. Das Kulturmateriel (Fäces etc.) wird oberflächlich, und zwar am besten mit Hülfe des bereits oben (p. 245) in seiner Anwendungsweise beschriebenen Glasspatels auf den Nährboden aufgeimpft. Besonderes Augenmerk ist darauf zu richten, dass Ansammlung oberflächlichen Kondensationswassers auf der Oberfläche des Nährbodens (cf. oben p. 242) vermieden wird. Die Schalen mit dem Nährboden werden deshalb zweckmässig erst einige Tage nach der Beschickung mit dem letzteren — nach Verdunstung des Kondenswassers — beimpft (sie halten sich eine Reihe von Tagen gebrauchsfähig); will man sie frisch beschickt verwenden, so soll man sie zunächst 1 Stunde lang offen stehen lassen und dann erst beimpfen. Die Kultur findet bei c. 37° C. statt; die Schälchen werden, den Deckel nach unten (cf. oben p. 242), in den Brutschrank gestellt.

Selbstverständlich genügt es, um eine auf diesem Nährboden gewachsene Kolonie als eine Kolonie des Typhusbacillus anzusprechen, nicht, festzustellen, dass sie blaue Färbung zeigt; blaue Färbung zeigen auf diesem Nährboden ganz im Allgemeinen alle Arten, die auf ihm nicht Säure bilden¹; man wird also, wenn man blaue Kolonien gefunden hat, die sich aus eigenbeweglichen Stäbchen zusammengesetzt erweisen, die weiteren, für die Differenzierung des Typhusbacillus in Frage kommenden Kulturmerkmale (namentlich die Indolprobe [p. 526], die Gärungsprobe [p. 527]), ferner auch die Agglutinationsprobe (p. 371 ff.) heranzuziehen haben. Vergl. über die Differenzierung bezw. Identifizierung des Typhusbacillus auch unten p. 536.

Von weiteren Nährböden, welche zur Benutzung bei Typhusuntersuchungen angegeben sind, seien folgende genannt:

Rothberger² hat (1898) einen mit Neutralrot versetzten Agar-Nährboden zur leichten Differenzierung des Typhusbacillus von dem Bact. coli commune empfohlen, der durch Scheffler³ (Traubenzuckerzusatz) sowie durch Oldekop⁴ (Vergrösserung des Wassergehaltes) noch verbessert wurde, und der nach dem letztgenannten Autor folgende Zusammensetzung erhält:

500 ccm Wasser, 1,5 g Agar, 5 g Liebig's Fleischextrakt, 2,5 g Kochsalz, 10 g Pepton Witte. Nach dem Kochen wird die Reaktion schwach alkalisch gestellt, dann filtriert und 0,75 g Traubenzucker zu-

¹ Vergl. z. B. Hirschbruch und Schwer. Hyg. Rundschau. 1903. p. 868 ff.

² Rothberger. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 515 ff.; ebenda Bd. 25. 1899. p. 15 ff.

³ Scheffler. Centr. f. Bakt. I. Bd. 28. 1900. p. 203.

⁴ Oldekop. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1903. p. 123.

gesetzt; schliesslich fügt man 1—2 ccm gesättigte wässrige Lösung von Neutralrot¹ zu.

Der Nährboden wird zu je 5 ccm in Reagensgläser eingefüllt; nach dem Sterilisieren ist er lange Zeit gebrauchsfähig. Man legt von der fraglichen Bakterienart eine Stichkultur an und findet dann nach 12- bis 24 stündiger Bebrütung bei 37° C., falls es sich um den Typhusbacillus handelt, keine Veränderung der Farbe, während das *Bact. coli commune* eine Gelbfärbung des Nährbodens mit intensiver grüner Fluorescenz hervorruft. In der letztgenannten Weise wird der Nährboden auch durch zahlreiche andere Bakterienarten verändert²; es handelt sich um Reduktion des Farbstoffes.

Mankowsky³ schlug (1899) folgenden Nährboden vor:

2 ccm gesättigter wässriger Lösung von Indigokarmin und 1 ccm gesättigter Lösung von Säurefuchsin (letztere mit 1 proc. Lösung von kaustischem Kali hergestellt) werden zu 22 ccm dest. Wassers zugegeben. Von der dunkelblauen, schwach alkalisch reagierenden Farblösung werden einige Tropfen zu dem im Reagensglase befindlichen Nährboden (z. B. Nährbouillon) zugegeben, welcher traubenzuckerhaltig sein muss.

Der Nährboden wird durch den Typhusbacillus himbeerrot, durch das *Bact. coli commune* grünblau verfärbt, dann entfärbt.⁴

Loeffler⁵ färbte (1903) Agarnährboden mit Malachitgrün und benutzte ihn so zur Anlage von Plattenkulturen. Der Typhusbacillus — und auch andere Bakterienarten — wachsen auf solchen Platten „in krustigen Kolonien“ unter Verwandlung des Grün in helles Gelb. Im Übrigen hält der Malachitgrünzusatz zum Nährboden das Wachstum von Bakterien überhaupt zurück.⁶

Endo⁷ hat ein Nähragar angegeben, welches Milchzucker, Fuchsin und Natriumsulfit enthält:

¹ Zu beziehen von Dr. G. Grübler & Co. in Leipzig.

² Vergl. z. B. Irons (1901. Or.-Ref. Centr. f. Bakt. Ref. Bd. 31. p. 309); Gage und Phelps (Amer. Public health assoc. Proceed. 30. annual meeting. New Orleans. 1902. Dec.; S.-A. p. 6 ff.); A. Wolff (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 647).

³ Mankowsky. Arch. russes de pathol. etc. 1899; Or.-Mitt. auch im Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 21.

⁴ Vergl. über den Nährboden auch Bronstein und Grünblatt (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 425 ff.).

⁵ F. Loeffler. Deutsche med. Wochenschr. 1903. Vereinsbeil. p. 286.

⁶ Vergl. über den Nährboden auch Lentz und Tietz (Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 2139 ff.); Jorns (Hyg. Rundschau. 1904. p. 713 ff.).

⁷ Endo. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1903. p. 109 ff. (Arbeit aus dem Institut von Kitasato in Tokio.)

Zu 500 g gehacktem Rindfleisch werden gesetzt 1000 ccm Wasser, 10 g Pepton, 5 g Kochsalz, 30 g Agar. Die Mischung wird „gut gekocht“, filtriert, neutralisiert und dann durch Zufügen von 10 ccm 10 proc. Sodalösung alkalisiert. Weiter werden zugesetzt 10 g chemisch reiner Milchzucker und 5 ccm eben filtrierte alkoholische Fuchsinlösung (der Nährboden wird hierdurch rot gefärbt); dann werden 25 ccm frisch bereitete 10 proc. Natriumsulfatlösung zugesetzt (der Nährboden entfärbt sich¹ hiernach allmählich, wird aber erst dann ganz farblos, wenn er erstarrt ist). Bei der Aufbewahrung ist der Nährboden im Dunkeln zu halten, da er sich im Lichte allmählich rot färbt.

Der Nährboden wird in Schälchen ausgegossen (15 ccm auf ein Petrisches Schälchen) und nach dem Erstarren oberflächlich mit dem Glaspatel beimpft wie der oben (p. 532) besprochene Nährboden von v. Drigalski und Conradi, dann bei 37° C. bebrütet. Der Typhusbacillus bildet farblose bzw. kaum gefärbte, das *Bact. coli commune* rote Kolonien.

E. Roth² hat dann (1903) Nährböden gefunden, welche die Eigenschaft besitzen, den Typhusbacillus zur Entwicklung kommen zu lassen, während das *Bact. coli commune* im Wachstum gehemmt wird, und zwar dadurch, dass er Koffein (Trimethylxanthin) den gewöhnlichen Nährböden zusetzte. Am zweckmässigsten erwies sich eine Koffeinbouillon, die zur Vorkultur (cf. oben p. 282) benutzt werden kann: Man verimpft die zu untersuchenden Fäces auf den genannten Nährboden bzw. bringt das zu untersuchende Wasser in die Form der Koffeinbouillon, bebrütet bei 37° C. und erhält so eine Anreicherung des Materials an etwa vorhandenen Typhusbacillen. Das genannte Anreicherungsverfahren ist von Ficker und Hoffmann³ ausgearbeitet worden. Die Koffeinbouillon stellt Roth folgendermassen dar:

Von einer Fleischwasser-Vorratlösung wird eine Quantität mit dem 2,6. Teil derjenigen Menge Sodalösung versetzt, die man brauchen würde, um das Fleischwasser bis zum Phenolphthaleinrotpunkt zu neutralisieren. Das Fleischwasser wird dann eingefüllt und sterilisiert, schliesslich mit 80 bis 100% seiner Quantität 1 proc. Koffeinelösung versetzt. (Das reine Koffein des Handels wird zur Herstellung der Koffeinelösung in kochendem dest. Wasser gelöst.)

Ficker und Hoffmann haben der Koffeinbouillon, für deren Herstellung sie ein etwas modificiertes Recept angeben⁴, noch einen ge-

¹ Vergl. auch oben p. 61.

² E. Roth. Hyg. Rundschau. 1903. p. 489 ff.; Arch. f. Hyg. Bd. 49. 1904. p. 199 ff. (Arbeit aus dem Rubnerschen Institut.)

³ Ficker und Hoffmann. Hyg. Rundschau. 1904. p. 1 ff.; Arch. f. Hyg. Bd. 49. 1904. p. 229 ff.

⁴ Genaue Angaben finden sich Hyg. Rundschau. 1904. p. 3.

ringen Zusatz von Krystallviolett gegeben (in Anlehnung an den oben, p. 532, beschriebenen Nährboden von v. Drigalski und Conradi); die Autoren nehmen auf 200 ccm der Koffeinbouillon c. 1,4 ccm einer 0,1 proc. Lösung des Krystallvioletts.

Auf einen fernerer Unterschied des Typhusbacillus von dem *Bacterium coli commune* sei hier aufmerksam gemacht; er betrifft das Verhalten gegen geringe Mengen von Nitraten im Nährboden. Dieudonné¹ hat den Nachweis geführt, dass beide genannte Bakterienarten die Eigenschaft haben, Nitrate zu reducieren (zu Nitrit resp. Ammoniak). Dieudonné verwendet ein 1 proc. Peptonwasser (mit Witteschem Pepton hergestellt; cf. oben p. 205), welchem $\frac{1}{10000}$ % Kaliumnitrat zugesetzt ist. (Nach geschעהner Kultivierung kann dann durch Zusatz eines Gemisches von Sulfanilsäure und Naphtylamin [Griesssches Reagens] auf salpetrige Säure geprüft werden; ist letztere vorhanden, so tritt Rotfärbung ein.) Dieudonné fand, dass der Typhusbacillus nach 4stündiger Kultivierung bei 37° C. die genannte Reaktion noch nicht zeigt, deutlich dagegen nach 17 Stunden und später. Das *Bacterium coli* dagegen zeigt die Reaktion schon nach 4 Stunden deutlich, nach 17 Stunden und später aber nicht mehr; dann ist nämlich das primär gebildete Nitrit bereits sekundär zu Ammoniak reduziert.

Ein weiterer, sehr wesentlicher Kulturunterschied zwischen dem Typhusbacillus und dem *Bacterium coli commune* ist der, dass bei Kultivierung der beiden Organismen bei Zimmertemperatur auf irgend welchem Nährboden das *Bacterium coli commune* stets ganz erheblich viel schneller wächst als der Typhusbacillus; (bei Brüttemperatur sind die Wachstumsschnelligkeiten der beiden Arten im Allgemeinen einander gleich).

Nach Hellström² bildet der Typhusbacillus auf Milhzuckeragar, welches 4 % Milhzucker und 1—4 % Pepton enthält, bei 37° C. in 24 Stunden ganz erheblich viel kleinere Kolonien als das *Bacterium coli*.

Was die Diagnostizierung resp. Identifizierung des Typhusbacillus im Übrigen angeht, so sei auf die oben (p. 304—306) gegebenen allgemeinen Erörterungen über die Identifizierung von Bakterienarten, die spezifisch für den Menschen pathogen sind, hingewiesen: Stammt

¹ Dieudonné. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 11. 1895. p. 508.

² Hellström. Monographie, betreffend eine im Hyg. Institut zu Berlin angefertigte Experimentalarbeit „Zur Unterscheidung des *Bac. typhi* vom *Bact. coli commune*“. Berlin 1897. Gedruckt bei L. Schumacher.

das zu bestimmende Material unmittelbar von einem verdächtigen Krankheitsfalle, oder ist es der frischen Leiche entnommen, so macht die Diagnose in der Regel keine Schwierigkeiten; das Kriterium des unmittelbaren Zusammenhanges mit dem Krankheitsfalle beschränkt das Gebiet, in das hinein die aufgefundenen Bakterien gehören können, sofort in ganz bestimmter Weise. Stammt das Material dagegen aus irgend einer anderen Quelle, aus Wasser, aus dem Boden, aus älteren Fäces etc., so sind wir — bei dem Mangel eines empfänglichen Versuchstieres — darauf angewiesen, die Kulturmerkmale der aufgefundenen Bakterien auf das Sorgfältigste nach allen Richtungen hin zu untersuchen (cf. die oben p. 524 ff. über diesen Punkt gegebenen Vorschriften), sowie ihr Verhalten authentischem Typhusserum gegenüber festzustellen (Agglutinationsreaktion; cf. oben p. 371 ff.). Stimmen sämtliche auf diese Weise zu ermittelnden Eigenschaften mit denen einer authentischen Typhusbacillenkultur überein, so sind wir vollberechtigt, auszusprechen, dass die zu bestimmenden Bakterien mit dem Typhusbacillus höchstwahrscheinlich identisch seien. Eine absolute Sicherheit in der Diagnose (wie sie z. B. bei der Identifizierung des Milzbrandbacillus, des Rotzbacillus, des Schweinerotlaufbacillus etc. durch die Tierimpfung ohne Weiteres erreicht wird) ist hier nicht möglich (vergl. auch p. 305).

Was die Wirkung des Typhusbacillus auf Versuchstiere angeht, so steht fest, dass die Einverleibung kleiner Dosen des Bakterienmaterials zu einer Vermehrung der Bakterien im Tierkörper, zu einer Infektion des letzteren, im Allgemeinen nicht führt. Gaffky kam deshalb in seiner grundlegenden Arbeit über den Typhusbacillus zu dem Schlusse, dass derselbe auf Tiere nicht übertragbar ist. Dann wurden von mehreren Seiten¹ in den Jahren 1885 und 1886 angeblich gelungene Tierinfektionen publiziert; es hat sich aber feststellen lassen, dass es sich in den Fällen mit anscheinend positivem Ergebnisse um Intoxikationen mit den giftigen Stoffwechselprodukten der Typhusbacillenkulturen gehandelt hat, und dass die Typhusbacillen im Körper der Versuchstiere im Allgemeinen sich nicht erheblich zu vermehren vermögen. Eine Vermehrung innerhalb des Tierkörpers, wie sie z. B. als einer der Ersten später Petruschky²

¹ E. Fraenkel und Simmonds. Centr. f. klin. Med. 1885. No. 44; Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. Hamburg und Leipzig. 1886. — C. Seitz, Bakteriologische Studien zur Typhusätiologie. München. 1886.

² Petruschky (Zeitschr. f. Hyg. 1892. Bd. 12. p. 269) sah bei Mäusen, denen das Typhusbacillenmaterial intraperitoneal injiziert wurde, eine be-

bei der Maus konstatierte, findet dann statt, wenn nicht allzu kleine Quantitäten des Bakterienmaterials dem Tiere eingebracht werden, und wenn, wie R. Pfeiffer und Kolle¹ betonen, die zur Impfung verwendete Kultur die notwendige Frische und Virulenz besitzt. So sieht man z. B. bei Meerschweinchen, denen virulente Typhuskultur in nicht zu kleiner Quantität intraperitoneal eingebracht wird, eine Vermehrung des Bakterienmaterials eintreten; die zu beobachtenden Krankheitssymptome sind dieselben, wie sie auch nach der intraperitonealen Einverleibung andersartigen Bakterienmaterials (z. B. von Choleravibrionen) auftreten (siehe hinten in dem Kapitel Choleravibrio). Nach Atlassoff² lassen sich aber bei sehr jungen Kaninchen durch Einführung von Typhusbacillen in den Digestionstraktus pathologisch-anatomische Erscheinungen erzielen, welche denen des menschlichen Abdominaltyphus (namentlich denen bei Kindern) ähnlich sind. Wie Remlinger³ sowie Wiener⁴ bereits vorher fanden, verhalten sich Ratten in ähnlicher Weise.

Aus Kulturen der Typhusbacillen auf Rindfleischbrei hat Brieger⁵ ein giftiges Alkaloid isoliert, welches die Zusammensetzung $C_7H_{17}NO_2$ hat. In Organen der menschlichen Typhusleiche haben Brieger und Wassermann⁶ giftige Eiweisskörper nachgewiesen. Dass Macfadyen und Rowland mit Hülfe besonderer Methoden aus Typhusbacillen giftige Körper extrahierten, wurde bereits oben p. 88 erwähnt. E. und P. Levy⁷ fanden, dass durch den Typhusbacillus ein hämolytisches Gift gebildet wird; dasselbe wirkt namentlich auf Hundeblutkörperchen lösend.

Durch Einverleibung allmählich steigender Dosen (lebender) Typhusbacilluskultur erreichten zuerst Beumer und Peiper⁸ eine gewisse Giftfestigung bei Mäusen. Chantemesse und Widal⁹ erreichten dieselbe auch mit Kulturen, die durch Erhitzung auf 120° C. abgetötet waren. (Übrigens haben Brieger, Kitasato und Wasser-

grenzte Vermehrung der Bacillen eintreten, aber nur auf der Oberfläche des Bauchfells, nicht in den Organen.

¹ R. Pfeiffer und Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 208.

² Atlassoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1904. p. 709.

³ Remlinger. Ebenda. 1897. p. 836.

⁴ E. Wiener. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 411.

⁵ Brieger. Berl. klin. Wochenschr. 1886. p. 283.

⁶ Brieger und Wassermann. Charité-Annalen. 17. Jahrgang. 1892. p. 822 ff.

⁷ E. und P. Levy. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 405.

⁸ Beumer und Peiper. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887.

⁹ Chantemesse et Widal. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. p. 56.

mann¹ darauf aufmerksam gemacht, dass die Giftigkeit verschiedener Typhuskulturen [für Mäuse] von Hause aus sehr verschieden ist.) R. Pfeiffer und Kolle gelang es später auch grössere Tiere (Ziegen) gegen die Typhusintoxikation resp. -Infektion zu immunisieren (siehe unten p. 540). M. Hahn² gelang die Immunisierung von Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Typhusinfektion (cf. p. 538) durch Injektion von Presssaft der Typhusbacillen („Typhoplasmin“; vergl. auch oben p. 489).

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass (1894) R. Pfeiffer³ zum Zwecke der sicheren Identifizierung des Typhusbacillus das Princip seiner specifischen Immunitätsreaktion⁴ empfohlen hat. Bereits 1892 hatte Stern⁵ gefunden, dass in dem Blutserum von Typhusrekonvalescenten Körper vorhanden sind, welche gegen die Typhusintoxikation (bei Versuchstieren) immunisierend wirken (cf. oben p. 345). R. Pfeiffer konstatierte nun in Gemeinschaft mit Kolle, dass das Blutserum von Typhusrekonvalescenten, mit dem lebenden Typhusbacillus zusammen in das Innere des Meerschweinchenkörpers (Bauchhöhle) gebracht, auf die Bakterienzellen abtötend und auflösend einwirkt. Die genannten Autoren fanden weiter, dass diese Wirkung eine streng specifische ist, d. h. dass sie nur gegenüber dem Typhusbacillus, nicht anderen Bakterien gegenüber, besteht. (Dem Blutserum gesunder oder irgendwie sonst kranker Menschen kommt zwar ebenfalls eine gewisse Wirkung gegen die intraperitoneale Typhusinfektion des Meerschweinchens zu; erstens aber tritt dieselbe erst bei Benutzung viel grösserer Serumdosen auf, und zweitens entbehrt sie der Specifität, d. h. sie besteht auch gegen Processe, die durch andersartige Bakterien hervorgerufen sind.) Pfeiffer und Kolle machten ferner darauf aufmerksam, dass — ebenso wie man den Typhusbacillus mit Hülfe des authentischen Typhusrekonvalescentenserums identifizieren könne — auch die Typhusdiagnose beim Menschen (nach abgelaufener Krankheit) mit Hülfe des authen-

¹ Brieger, Kitasato und Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 166.

² M. Hahn. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 1345.

³ R. Pfeiffer. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 898. — Ausführliche Arbeit: R. Pfeiffer und Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896.

⁴ Vergl. über dieses Princip die weiter unten bei der Besprechung des Choleravibrio gegebenen Erörterungen. (Siehe auch oben p. 368: „R. Pfeiffersches Phänomen“.)

⁵ Stern. Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 37: Versuche an Mäusen; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894: Versuche an Mäusen und Meerschweinchen.

tischen Typhusbacillus möglich sei: man bringt den letzteren im Tierkörper mit dem Serum des fraglichen Individuums zusammen.

Dieselben spezifischen Eigenschaften, wie sie das Blutserum von Typhusrekonvalescenten zeigte, konstatierten R. Pfeiffer und Kolle auch an dem Blutserum von Versuchstieren (Ziegen), welche sie (durch Einverleibung steigender Dosen lebender oder abgetöteter Typhusbacillen) gegen die Typhusinfektion immunisiert hatten. Dieselben spezifischen Eigenschaften zeigte auch, wie R. Pfeiffer und Kolle¹ weiterhin fanden, das Serum von Menschen, die zwar nie Typhus gehabt hatten, denen aber — eine Reihe von Tagen vor der Blutentnahme — eine kleine Quantität abgetöteter Typhuskultur subkutan eingespritzt worden war.² Es handelt sich hier um künstliche Immunisierung des Menschen gegen Abdominaltyphus. Nach dem genannten Princip sind dann später, namentlich von Wright³ in England und den englischen Kolonien (seit 1899), Schutzimpfungen des Menschen gegen Typhus in ausgedehntem Maasse vorgenommen worden, anscheinend mit günstigem Erfolge. Neuerdings wird auf R. Kochs Veranlassung die Impfung auch an freiwillig sich meldenden Mannschaften der nach Südwestafrika gehenden deutschen Truppen ausgeführt.⁴

Wir sprachen oben (p. 539) davon, dass das Blutserum von Typhusrekonvalescenten resp. von Individuen, welche gegen Typhus

¹ R. Pfeiffer und Kolle. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 46. p. 735.

² Schon nach einmaliger Injektion minimaler Mengen von Typhuskultur, die durch mehrstündige Erhitzung auf 56° C. abgetötet worden war, kamen spezifische Blutveränderungen zu Stande, die schon 6 Tage nach der Injektion nachweisbar waren und „mindestens denselben Grad wie bei Typhusrekonvalescenten“ erreichten. (Nach der Injektion der abgetöteten Bakterien stellten sich bald Frösteln, Schwindel, Unbehagen, Temperatursteigerung auf 38,5° ein; diese Erscheinungen gingen jedoch bald zurück.)

³ Wright. Siehe R. Bassenge und Rimpau (Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 316); Kolle (Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 449). Wright führt seine Impfungen mit Typhusbouillonkulturen aus, die 2 bis 3 Wochen bei 37° C. gezüchtet, dann durch 15 Min. lange Erhitzung auf 60° C. abgetötet sind.

⁴ Siehe Kolle (Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 452). Der Impfstoff wird hier so dargestellt: 24 Stunden bei 37° C. gezüchtete Typhusagarkulturen werden in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, durch 1stündige Erhitzung auf 60° C. abgetötet, dann mit 0,3% Phenol zur Konservierung versetzt. (Vergl. auch R. Pfeiffer und Marx. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 489.)

immunisiert sind, wenn es mit lebenden Typhusbakterien zusammen in das Innere des gesunden Tierkörpers (namentlich in die Bauchhöhle des Meerschweinchens) gebracht wird, baktericide Wirkungen dem Typhusbacillus gegenüber entfaltet, und dass diese Wirkungen einen streng spezifischen Charakter haben. Oben (p. 369 ff.) haben wir bereits angedeutet, dass bakterienfeindliche Wirkungen, in gewisser Weise wenigstens, auch ausserhalb des Tierkörpers, *in vitro*, zu beobachten sind; und wir betrachteten bei dieser Gelegenheit (p. 370 ff.) das Phänomen der Agglutination, von welchem wir sagten (vergl. auch oben p. 537), dass es heutzutage im Laboratorium zur Identifizierung vorliegender Bakterienstämme bzw. zur Differenzierung einander ähnlicher Arten ausserordentlich häufig angewandt werde („Grubersche Reaktion“).

So wie bei der „Gruberschen Reaktion“ mit Hilfe des Serums eines spezifisch vorbehandelten Tieres in gewisser Beziehung eine Beurteilung ermöglicht wird über die Natur einer vorliegenden, zu bestimmenden Bakterienart, so lässt sich natürlich auch umgekehrt der Fall denken, dass die genannte, *in vitro* sich abspielende Reaktion — bei Benutzung einer bestimmten, ihrer Identität nach genau bekannten Bakterienart — gewisse Schlüsse auf die Herstammung eines vorliegenden Serums gestattete.

Dieser Gedanke liegt einem Verfahren zu Grunde, welches Widal¹ (1896) zur klinischen Diagnose des Typhus abdominalis angegeben hat. Dieses „serodiagnostische“ Verfahren, „Widalsche Reaktion“, beruht einfach darauf, dass man das Blut resp. Blutserum des zu untersuchenden Kranken *in vitro* (im Reagensglas oder unter dem Mikroskop) auf authentische Typhusbacillen einwirken lässt. Man nimmt also bei der Widalschen Probe nicht das Blutserum eines immunisierten Individuums, sondern eines momentan noch mitten in der Erkrankung stehenden. (Auch durch den

¹ Die erste Mitteilung von Widal geschah in der „Soc. médicale des hôpitaux“ am 26. Juni 1896 (citirt nach Widal und Sicard, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. No. 5. p. 353). — In Thompson Yates lab. rep. vol. 2. 1900. p. 1 findet sich ein Attest von Nothnagel und Mannabey vom 8. März 1900 abgedruckt, nach welchem A. S. Grünbaum bereits im März 1896 in Wien an zwei Typhusfällen der I. med. Klinik die Beobachtung gemacht habe, dass ihr Blutserum in bedeutender Verdünnung Typhusbacillen agglutiniere, dass er sich der diagnostischen Verwertbarkeit des Befundes bewusst gewesen sei und demnach die Agglutinationsreaktion bei Typhus selbständig entdeckt habe. — Siehe auch die Arbeit von Grünbaum in Münch. med. Wochenschr 1897. p. 330 ff.

letzteren Umstand unterscheidet sich die „Widalsche Probe“ von der „Gruberschen Reaktion“.) Es hat sich gezeigt, dass die Substanzen im Blute, welche den Typhusbacillus spezifisch agglutinieren, bei der Typhuserkrankung schon sehr frühzeitig auftreten können. Aus dem Verhalten der mit dem Serum zusammengebrachten Typhusbacillen lassen sich dann in gewisser Weise Schlüsse darauf ziehen, ob das Serum von einem Typhuskranken stammt oder nicht. Findet man nämlich, dass die zunächst eigenbeweglichen Typhusbacillen ihre Bewegungen einstellen, dass sie sich in Haufen zusammenballen, so spricht das ganz im Allgemeinen natürlich für eine Schädigung der Bacillen durch das Serum. Es fragt sich nur in jedem Falle, ob es sich bei dieser beobachteten Schädigung um einen spezifischen Einfluss des Serums handelt, oder ob eine schädigende Wirkung vorliegt, wie sie in gewisser Weise jedes beliebige frisch gewonnene Serum zeigen kann. In der Beurteilung dieser Verhältnisse liegt die Hauptschwierigkeit bei Anstellung der Widalschen Probe. Es kommen in dieser Beziehung quantitative Fragen in Betracht. Das Serum normaler Individuen bringt die „Agglutination“ oder die „Konglomerierung“ der Typhusbacillen im Allgemeinen nicht mehr zu Stande, wenn es in Verdünnungen von etwa 1 : 40 bis 1 : 50 einwirkt, während (zu geeigneter Zeit der Krankheit entnommenes) Serum des Typhuskranken in diesen Verdünnungen, und häufig sogar noch in erheblich höheren Verdünnungsgraden, die genannten Wirkungen entfalten kann. Ein positiver Ausfall der Widalschen Probe bei Verwendung höherer Verdünnungsgrade wird also im Allgemeinen zu einer positiven Diagnose berechtigen. Wichtig ist nun, wie bereits angedeutet, das Stadium der Krankheit, in welchem dem Kranken das Blut zur Anstellung der Probe entnommen wird. Im Allgemeinen hat sich gezeigt, dass etwa vom 7.—9. Krankheitstage an das Blut die erwähnten spezifischen Eigenschaften zeigt. Es sind aber Fälle bekannt geworden (Stern¹, Kolle²) — in denen es sich im Übrigen um sicher konstatierten Typhus handelte —, in denen die spezifischen Blutveränderungen am 14. Krankheitstage noch nicht, dagegen am 16. resp. 17. Tage gefunden wurden; ja, Blumenthal³ hat über einen Fall berichtet, welcher am 21. Krankheitstage die Reaktion noch nicht zeigte, bei dem sie erst nach der Entfieberung, am 29. Krankheits-

¹ Stern. Centr. f. inn. Med. 1896. No. 49.

² Kolle. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 9. p. 133.

³ Blumenthal. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeilage.
p. 101.

tage, festgestellt werden konnte. In einem Falle von Gebauer¹ war die Reaktion am 14. Krankheitstage negativ, am 20. positiv, am 22. und auch weiterhin dann wieder negativ. Es geht aus diesen Tatsachen hervor, dass ein negativer Ausfall der Widalschen Probe keine für die Diagnose ausschlaggebende Bedeutung besitzt. — In zahlreichen Fällen hat man noch eine ganze Reihe von Monaten nach Ablauf der Typhuserkrankung einen positiven Ausfall der Reaktion beobachten können; andererseits sind auch Fälle bekannt geworden, in denen das Serum bereits wenige Wochen nach überstandem Typhus seine agglutinierende Eigenschaft verloren hatte.²

Was im Übrigen die für die Widalsche Reaktion principiell wichtigen Punkte angeht, so findet auch hier — wie bei der Gruberschen Reaktion — die Beeinflussung der Bakterien durch das Serum energischer und schneller bei 37° C. als bei Zimmertemperatur statt³ (immerhin vergehen auch bei 37° einige Stunden, bis sich das Optimum der Wirkung eingestellt hat), und auch hier gibt die mikroskopische Beobachtung der Reaktion (im hängenden Tropfen) bestimmtere Resultate als die Anstellung der Probe im Reagensglas. Im Falle der Verwendung lebenden Kulturmateri als (cf. p. 544) muss die Testkultur des Typhusbacillus möglichst jung und lebensfrisch sein, damit die zu beeinflussenden Bacillen zunächst gut beweglich sind. Auch der (im Tierexperiment zu beobachtende) Virulenzgrad, welchen die anzuwendende Kultur besitzt, spielt bezüglich des Ausfalls der Probe eine wesentliche Rolle.⁴

Was die Gewinnung des Serums für die Widalsche Probe betrifft, so fängt man zweckmässig das aus der gereinigten Fingerkuppe durch Einstich gewonnene Blut (mindestens etwa $\frac{1}{2}$ ccm) in einem kleinen, mit Kork zu verschliessenden Glasröhrchen auf. In diesem findet dann bald die Ausscheidung des Serums statt (z. B. während der Versendung des Röhrchens durch die Post an die Untersuchungsstelle). Man kann auch, wie Grünbaum⁵ empfohlen hat, das in

¹ Gebauer. Fortschr. d. Med. 1900. No. 2. (Citirt bei Koelzer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. p. 80.)

² Vergl. z. B. P. Krause. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 121 ff.

³ Nach E. Weil (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 678) liegt das Temperaturoptimum für die Agglutination der Typhusbacillen nicht bei 37°, sondern bei etwa 55° C.

⁴ Siehe hierüber die Angabe von R. Pfeiffer oben p. 372. Auf die bezüglichlichen Verhältnisse speciell bei der Widalschen Probe hat namentlich Kolle (Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 9. p. 132) aufmerksam gemacht.

⁵ Grünbaum. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 330.

einem Kapillarröhrchen¹ aufgefangene Blut in diesem zentrifugieren und dann das abgeschiedene Serum ausblasen. In jedem Falle hat man das gewonnene Serum mit Hilfe der Kapillarpipette quantitativ genau mit Bouillon (oder physiologischer Kochsalzlösung) zu verdünnen und die so erhaltene Flüssigkeit wiederum quantitativ genau mit einer Aufschwemmung von Typhusbacillen in Bouillon oder Kochsalzlösung (am besten durch Übergießen einer jungen Oberflächen-Agarkultur mit der Flüssigkeit und Hin- und Herneigen des Röhrchens hergestellt) zu vermischen.

Wie wir oben (p. 372) bereits mitteilten, haben Widal und Sicard (1897) festgestellt, dass abgetötete Typhusbacillen sich ebenso agglutinieren lassen wie lebende, und dass man speciell auch durch Formalin abgetötetes Bacillenmaterial gut zur Anstellung der Agglutinationsreaktion verwenden kann. Von einer Reihe von Autoren ist solches mit Formalin abgetötetes bzw. zur Konservierung mit Formalin versetztes Typhusbacillenmaterial ganz allgemein für die Verwendung bei der Widalschen Reaktion empfohlen worden.² Von anderer Seite³ allerdings wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Reaktion mit abgetöteten Bacillen der Reaktion mit lebenden insofern nachsteht, als die erstere ceteris paribus später eintritt als die letztere. Bei dem von Ficker⁴ (1903) angegebenen „Typhusdiagnostikum“⁵ handelt es sich ebenfalls um abgetötetes Typhusbacillenmaterial; dasselbe ist in die Form einer sterilen, haltbaren Aufschwemmung gebracht, welche eine nach dem Umschütteln leicht opalisierende Flüssigkeit darstellt. Das Präparat, welches sich in der Praxis durchaus bewährt hat, gestattet — wie derartige haltbare Testflüssigkeiten überhaupt — dem praktischen Arzte die Ausführung der Widalschen Reaktion ohne die jedesmalige vorherige Herstellung einer Typhusbacillenkultur; die Beobachtung der Reaktion geschieht makroskopisch; Ficker⁶ hat zu diesem Zwecke kleine Spitzröhrchen

¹ Mit Kapillarröhrchen arbeitet auch Conradi (Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 559): Methode, die mit kleinsten Blutquantitäten zu operieren gestattet. Vergl. auch Stäubli (Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 2127).

² Vergl. Asakawa. Bericht Tokio 1901 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 31. p. 223); Pröscher. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 400ff.; Rolly. Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 1043.

³ Siehe Lion. Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 912.

⁴ M. Ficker. Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 1022.

⁵ Zu beziehen von E. Merck, Darmstadt. Über das von der genannten Firma mitgelieferte kleine Instrumentarium siehe Gramann (Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 804). — Über die Art der Herstellung des Fickerschen Präparates ist bisher nichts veröffentlicht.

⁶ Ficker. Hyg. Rundschau. 1902. p. 1130.

(kleine Proberröhrchen mit spitz zulaufendem unteren Ende) empfohlen.

Dass ganz allgemein agglutinierende Substanzen aus dem Blut der Mutter in das des Fötus überzugehen vermögen, haben wir bereits oben (p. 375) mitgeteilt. Speziell auch beim Typhus ist diese Tatsache festgestellt: das Blut eines neugeborenen Kindes, dessen Mutter typhuskrank ist oder Typhus überstanden hat, kann — ebenso wie das Blut der Mutter — die Widalsche Reaktion zeigen.¹

Dass die Agglutinationsreaktion nicht absolut spezifisch ist, d. h. dass die Agglutinine des Serums, deren Bildung im Organismus durch eine bestimmte Bakterienart hervorgerufen wurde, nicht nur diese Bakterienart, sondern auch ihr verwandte in gewisser Weise zu agglutinieren vermögen, ist bereits oben (p. 372) gesagt worden. Speziell gilt das auch für die bei der Typhuserkrankung des Menschen im Körper auftretenden Agglutinine, durch welche gelegentlich nicht nur der Typhusbacillus, sondern auch ihm verwandte Bakterien (z. B. Paratyphusbacillen; vergl. p. 556 ff.), und zwar manchmal in verhältnismässig hohen Verdünnungen, agglutiniert werden können. Ferner können umgekehrt die Blutsera in solchen Krankheitsfällen, die durch Infektion mit einer dem Typhusbacillus verwandten Bakterienart bedingt sind, auch den Typhusbacillus in verhältnismässig hohen Verdünnungen noch agglutinieren. Da nun, wie oben (p. 373) mitgeteilt, ein bestimmtes agglutinierendes Serum diejenige Bakterienart, welche die Agglutininbildung veranlasst hat, in höheren Verdünnungen zu agglutinieren pflegt als verwandte Arten, so empfiehlt es sich, in ätiologisch zweifelhaften Krankheitsfällen, in denen durch die Widalsche Reaktion die Diagnose gestützt bzw. gestellt werden soll, die Reaktion mit dem Blutserum des Patienten — in verschiedenen hohen Verdünnungen — ausser auf den Typhusbacillus auch auf solche dem Typhusbacillus verwandte Bakterien auszudehnen, welche nach Massgabe der Umstände des Krankheitsfalles als Erreger eventuell ebenfalls in Frage kommen könnten. In diesem Sinne hat z. B. die Firma E. Merck in Analogie zu dem oben (p. 544) besprochenen Typhusdiagnostikum ein „Paratyphusdiagnostikum“² in den Handel gebracht.³ — An dieser Stelle sei erwähnt, dass, wie zuerst (1897) von

¹ Vergl. z. B. Zängerle. Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 26; H. Schumacher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 343.

² E. Mercks Jahresberichte. 18. Jahrgang. 1904. p. 201.

³ Im Übrigen sei bezüglich der Frage der Mitagglutination fremder Bakterienarten ausser den oben (p. 373) genannten Arbeiten auf die Arbeiten von R. Stern (Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. p. 6 ff.; Berl. klin. Wochenschr. 1903.

Grünbaum¹ gefunden wurde, in manchen mit starkem Ikterus verbundenen Krankheitsfällen dem Blutserum ein hohes Agglutinationsvermögen gegenüber dem Typhusbacillus zukommt; d. h. in solchen Fällen kann die Widalsche Probe (auch bei höheren Verdünnungsgraden) positiv ausfallen. Neuerdings ist durch Köhler², Zupnik³, Eckardt⁴ u. A. wieder auf diese Tatsache aufmerksam gemacht worden. Zu betonen ist jedoch, dass das im Vergleich zur Norm (cf. oben p. 542) erhöhte Agglutinationsvermögen des Blutserums Ikterischer gegenüber dem Typhusbacillus durchaus nichts Konstantes darstellt; und R. Stern⁵ ist der Ansicht, dass die genannte Wirkung des Serums nicht durch den Ikterus als solchen, sondern durch die mit ihm verbundene bzw. ihn verursachende Infektion hervorgerufen wird.

Diagnostisch verwertbar ist neben der Agglutinationsreaktion nach neueren Untersuchungen von R. Stern⁶ die „baktericide Reaktion“, welche in fraglichen Fällen mit dem Blutserum der Kranken anzustellen ist. Die Methode ist folgende:

Es wird das aus dem Blute des Kranken gewonnene Serum zunächst durch halbstündige Erwärmung im Wasserbade auf 56° C. seines Komplementgehaltes beraubt (cf. oben p. 391); von diesem so inaktivierten Serum werden mit 0,85 proc. Kochsalzlösung Verdünnungen (1:50, 1:100 u. s. f.) hergestellt. Andererseits wird frisch gewonnenes (komplementhaltiges) Kaninchenserum mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Endlich wird von einer frischen (24 Stunden bei 37° C. gewachsenen) Bouillonkultur des Typhusbacillus mit Bouillon eine 5000fache Verdünnung hergestellt. Es wird nun eine Mischung der Verdünnung des Kaninchenserums und der Typhusbacillenaufschwemmung hergestellt; und zwar muss das Verhältnis so gewählt werden, dass nicht etwa hier schon eine baktericide Wirkung (vergl. oben p. 331, 332) eintritt. Von

p. 681 ff.), H. Bruns und H. Kayser (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 401 ff.), Lubowski und Steinberg (Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79. 1904. p. 396 ff.) verwiesen.

¹ Grünbaum. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 331.

² Köhler. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 685; Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 1379 ff.

³ Zupnik. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 22. 1901. Heft 11; Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 31.

⁴ Eckardt. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 1132.

⁵ R. Stern. Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 712; vergl. auch Steinberg. Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 11.

⁶ R. Stern. Siehe Stern und Korte (Schles. Ges. f. vaterl. Kultur. Sitzung vom 12. Febr. 1904 [Originalber. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. p. 609 ff.], Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 213 ff.); Stern (Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 35. 1904. p. 617).

den verschiedenen Verdünnungen des inaktivierten menschlichen Serums wird dann je 1 cem mit 1 cem der Kaninchenserum-Bacillen-Verdünnung zusammengebracht. Die Gemische werden 3 bis 4 Stunden bei 37° C. gehalten, und es wird schliesslich mit Hülfe des Plattenverfahrens (cf. oben p. 35, Anm. 3, Abs. 2) — und zwar unter Verwendung von Agarplatten, die bei 37° C. bebrütet werden — festgestellt, ob bzw. in welchem Maasse in den einzelnen Gemischen eine Abtötung der Typhusbacillen stattgefunden hat. Anstatt Platten herzustellen, kann man auch die Versuchsröhrchen längere Zeit, etwa 8 Stunden, im Brutschrank belassen und aus dem Eintreten bzw. Ausbleiben einer Trübung Schlüsse ziehen.

Zur Gewinnung eines sicheren Urteils über das spezifische baktericide Vermögen eines vorliegenden zu prüfenden Serums sind in jedem Falle mit dem genannten Versuche entsprechende Kontrollprüfungen zu verbinden, für die Stern¹ genaue Anleitung gegeben hat. — Nach den Mitteilungen des Autors zeigten die Sera der untersuchten fiebernden oder kürzlich entfieberten Typhuskranken in mehr als 1000 facher Verdünnung deutliche baktericide Wirkung. Eine Beziehung zwischen der Höhe dieser Wirkung (dem „baktericiden Titer“) und der Stärke der Agglutination war nicht zu erkennen.

Bei der Typhusinfektion des Menschen bildet allem Anscheine nach der Darm stets die Eingangspforte. Man findet in der Typhusleiche die Bacillen innerhalb der Darmwand, in den Mesenterialdrüsen, ferner besonders in Milz, Leber und Nieren.² In den letztgenannten Organen treten die Bacillen stets in grösseren oder kleineren Anhäufungen, Herden, auf; und zwar liegen dieselben innerhalb der Blutgefässe. (Diese Bacillenherde innerhalb der Organe sind in ihrer mikroskopischen Erscheinungsweise für den Typhus abdominalis durchaus charakteristisch; dieser mikroskopische Befund kommt beim Menschen sonst nicht vor.³) Auf Taf. IX, Fig. 51, ist ein Herd aus einer Typhusleber bei 500 facher Vergrösserung dargestellt. — Nach Quincke⁴

¹ Stern und Korte. Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 215.

² Was die mikroskopische Darstellung in Schnittpräparaten angeht, so erhält man nach Bonhoff (Arch. f. Hyg. Bd. 50. 1904. p. 217 ff.) — unter Verwendung des oben (p. 115) citierten, von Pick und Jacobsohn gefundenen Principis — durch Behandlung des Schnittmaterials mit einem bestimmten Methylenblau-Fuchsingemisch blaugefärbte Bacillen auf rotgefärbtem Grunde.

³ E. Fraenkel (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34. 1900. p. 484) sieht diese in gefärbten Schnitten von Typhusorganen vorhandenen charakteristischen Bacillenanhäufungen als postmortal entstandene Herde an, die sich dort entwickeln, wo in vivo vereinzelte Bacillen lagen.

⁴ Quincke. Berl. klin. Wochenschr. 1894. p. 352.

finden sich die Typhusbacillen auch in dem Knochenmark¹ der Typhusleiche konstant vor. — Auch in Typhusfällen ohne anatomische Darmläsionen finden sich die Typhusbacillen in den Organen.²

Beim lebenden Typhuskranken fand zuerst A. Pfeiffer³ die Typhusbacillen im Stuhl. Dieser Befund ist jedoch kein konstanter; nach Karlinski⁴ ist der Typhusbacillus vor dem 9. Krankheitstage nicht im Stuhl zu finden; Hiss⁵ (cf. auch oben p. 523) fand den Bacillus bis zum 10. Krankheitstage einschliesslich bei 28 Typhuskranken nur 3 Mal in den Fäces, davon nur in einem bereits am 6., in den beiden anderen erst am 9. Tage; der genannte Autor fand bei 108 untersuchten Typhusfällen den Bacillus überhaupt nur in 45 (42%) im Stuhl. v. Drigalski und Conradi⁶ dagegen geben an, dass ihnen bei Verwendung ihres Nährbodens (cf. oben p. 532) der Nachweis des Typhusbacillus in den Stühlen Typhuskranker stets gelungen sei. Des speciell auch zur Untersuchung von Fäces empfohlenen Anreicherungsverfahrens von E. Roth (1903) bzw. von Ficker und Hoffmann, welches Koffeinbouillon verwendet und der Kultur nach v. Drigalski und Conradi vorausgeschickt werden kann, haben wir oben (p. 535) bereits gedacht. Eine andere Anreicherungs-methode hatte bereits vorher (1902) Chantemesse⁷ angegeben: Er impft etwas Typhusstuhl in 10 ccm Peptonlösung und hält die Flüssigkeit 6—7 Stunden im Brütschrank; sodann filtriert er durch Papier und setzt dem Filtrat einige Tropfen agglutinierenden Typhus-immunserums zu. Es folgt dann noch Centrifugieren; schliesslich wird der Bodensatz zur Plattenaussaat verwandt. Die Methode stellt also ein biologisches Ausfällungsverfahren dar: die durch das spezifische Serum unbeweglich gemachten, agglutinierten, zu Haufen zusammengeballten Typhusbacillen haben eine grössere Tendenz, zu Boden zu gehen, als andere, durch das Serum nicht beeinflusste Bakterien.

Im peripherischen Blute (im Blute der Roseolen) des Typhus-

¹ Vergl. hierüber auch E. Fraenkel. 1903 (Ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 206).

² Die Literatur siehe bei Weichardt (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 440).

³ A. Pfeiffer. Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 29.

⁴ Karlinski. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 67.

⁵ Ph. H. Hiss jr. The Med. News. New York. May 11. 1901.

⁶ v. Drigalski und Conradi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 297.

⁷ Chantemesse. Bull. Ac. de méd. 20 mai 1902. (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 755.) — Dasselbe Princip (biologische Ausfällung) ist gleichzeitig auch von Windelbandt (zur Wasseruntersuchung; cf. unten p. 552) angegeben worden.

kranken wurde der Typhusbacillus zuerst (1886) durch Neuhauss¹ nachgewiesen. Neufeld² empfiehlt für diesen Nachweis, auf die Hautstelle, aus welcher das Blutströpfchen entnommen werden soll, vorher etwas sterile Bouillon zu bringen: das nach dem Stich hervorquellende Blut erfährt hierdurch sofort eine gewisse Verdünnung, und die sonst stark baktericide Wirkung des extravaskulären Blutes auf den Typhusbacillus wird so vermieden. Das Verfahren ist von einer Reihe von Autoren nachgeprüft und empfohlen worden.³ Auch im Fingerblute des Typhuskranken ist der Typhusbacillus aufgefunden worden. Wie zuerst Kühnau⁴ feststellte, findet man den Typhusbacillus öfter als im Fingerblut in Blut, welches man (durch Punktion) aus der Vene entnommen hat.⁵ Ja, es scheint, dass die zweckmässig (d. h. an nicht zu kleiner Blutquantität) ausgeführte Kulturuntersuchung des Venenblutes die sicherste Methode darstellt, den Typhusbacillus beim lebenden Typhuskranken überhaupt aufzufinden. So konnte ihn Schottmüller⁶ in einer grösseren Untersuchungsreihe in 82% der Fälle feststellen, Rolly⁷ in 88%; Courmont und Lesieur⁸, Busquet⁹ geben sogar 100% an. Allerdings ist es in manchen Fällen notwendig, die Untersuchung öfters zu wiederholen, um einen positiven Befund zu bekommen, da das Auftreten der Bacillen im Blute in den verschiedenen Fällen zu verschiedenen Zeiten des Krankheitsverlaufs erfolgt; nicht selten aber lässt sich der Bacillus bei Anwendung der genannten Methode schon in den ersten Krankheitstagen im Blute nachweisen. Eine Literaturzusammenstellung über das Gebiet findet man bei Coleman und Buxton.¹⁰

¹ Neuhauss. Berl. klin. Wochenschr. 1886. No. 6 u. 24.

² Neufeld. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 500.

³ Vergl. Curschmann. Münch. med. Wochenschr. 1899. p. 1597; Marcovich. Boll. dell' Assoc. med. Triestina. 15. April 1902; C. Seemann. Wien. klin. Wochenschr. 1902. No. 22.

⁴ Kühnau. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 500.

⁵ Über die Methode vergl. oben p. 303. Anstatt direkt Plattenkulturen mit dem Blut anzustellen, kann man auch zunächst das Blut mit Bouillon (etwa der 100- bis 150fachen Menge) versetzen und die Flüssigkeit bei 37° C. bebrüten, um eine Vermehrung der vorhandenen Typhusbacillen zu erhalten. Von der Bouillonkultur sind dann sekundär Platten herzustellen.

⁶ Schottmüller. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 1561.

⁷ Rolly. Ebenda. 1904. p. 1041. (Arbeit aus der medicinischen Klinik zu Leipzig.)

⁸ Courmont und Lesieur. 1902. (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 97.)

⁹ Busquet. 1902. (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 707.)

¹⁰ Coleman and Buxton. Proceed. of the New York Pathol. soc. Febr. 1904. p. 10.

Nicht selten wird der Typhusbacillus auch im Urin des Typhuskranken angetroffen. Die ersten einschlägigen Feststellungen machten Seitz¹ (1886), Hueppe², H. Neumann³, Karlinski.⁴ Die Procentzahl der Fälle, in denen der Bacillus im Urin sich findet, wird von den zahlreichen Autoren, die sich mit diesem Gebiet beschäftigt haben, verschieden hoch, zwischen etwa 18 und 30 angegeben; im Mittel tritt der Bacillus in etwa 20—25 % der Typhusfälle im Urin auf. Er kann hier unter Umständen in solcher Massenhaftigkeit vorkommen, dass der Urin in durch die Bacillen stark getrübttem Zustande ausgeschieden wird.⁵ Die Literatur über den Gegenstand siehe bei Burdach.⁶ Es können sich übrigens bei Typhuskranken im Urin gelegentlich auch andere Bakterien als Typhusbacillen vorfinden.⁷

Auch im Sputum Typhuskranker (bei komplizierender Pneumonie, aber auch bei einfacher Bronchitis) können Typhusbacillen auftreten.⁸ Nach A. Fraenkel⁹ spielen die Typhusbacillen bei der Pneumonie Typhöser in der Mehrzahl der Fälle nur eine sekundäre Rolle; sie finden sich in Begleitung der specifischen Pneumokokken, denen die wesentliche Bedeutung für die Entstehung der pneumonischen Komplikation zukommt.

Der Typhusbacillus kann sich, wie zuerst A. Fraenkel¹⁰ fand, längere Zeit, eine ganze Reihe von Monaten, im Körper des Menschen lebend erhalten; er kann dort Veranlassung zu posttyphösen Eiterungen (Knocheneiterungen etc.) geben.

In einer Reihe von Fällen hat man den Typhusbacillus als Erreger eitriger Meningitis, die bei oder nach Typhus auftrat, festgestellt. Den ersten Falle der Art hat Kamen¹¹ publiciert.

¹ Seitz, Bakteriologische Studien zur Typhusätiologie. München. 1886. — ref. Baumg. Jahresber. 1886. p. 165.

² Hueppe. Fortschr. d. Med. 1886. p. 447.

³ H. Neumann. Berl. klin. Wochenschr. 1890. p. 6.

⁴ Karlinski. Prager med. Wochenschr. 1890. No. 35.

⁵ Vergl. z. B. Petruschky. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 577.

⁶ Burdach. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 342.

⁷ Vergl. die Mitteilungen von E. Fuchs (Wien. klin. Wochenschr. 1902. No. 7), von Vincent (Compt. rend. Soc. de biol. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 724).

⁸ Vergl. u. a. Stühlern. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 353 ff.; Dieudonné. Ebenda. Bd. 30. 1901. p. 481 ff.; Jehle. Wien. klin. Wochenschrift. 1902. No. 9; Glaser. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 774.

⁹ A. Fraenkel. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 795.

¹⁰ A. Fraenkel. Deutsche med. Wochenschr. 1887. p. 366.

¹¹ Kamen. Internat. klin. Rundschau. 1890. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 7. p. 443.

Bei Typhusrekonvalescenten kann der Typhusbacillus gelegentlich eine ganze Reihe von Monaten im Stuhl sowie auch im Urin nachweisbar sein;¹ im Urin scheint er hier häufiger anzutreffen zu sein als im Stuhl.²

Von der typhuskranken Mutter kann der Typhusbacillus auf den Fötus übergehen.³

In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben, welche den gelungenen Nachweis des Typhusbacillus im Trinkwasser, besonders in verunreinigtem Brunnenwasser, betreffen. In einer Anzahl dieser Fälle ist es nicht unwahrscheinlich, dass es sich in der Tat um den Typhusbacillus gehandelt hat; der sichere Nachweis des Typhusbacillus dürfte in verhältnismässig wenigen Fällen vorliegen.⁴ — Was die Methoden des Nachweises des Typhusbacillus im Wasser (vergl. auch p. 524, 528) angeht, so ist von neueren, oben bereits erwähnten Verfahren z. B. die Anreicherungsmethode mit Koffeïn bouillon (p. 535) mit Erfolg angewendet worden.⁵ Von weiteren, neuerdings angegebenen Methoden seien die folgenden genannt: Cambier⁶ (1901) filtriert das zu untersuchende Wasser in möglichst grosser Quantität durch ein Porcellankerzenfilter (cf. oben p. 256), und zwar von innen nach aussen; ein schleimiger, bakterienhaltiger Besatz überzieht dann die innere Oberfläche des Filters; man füllt dann einen Teil des Innenraums des Filters mit Nährbouillon an (Cambier verwendet eine stark alkalische, stark kochsalzhaltige Bouillon) und stellt das Filter selbst in ein Gefäss mit der Nährbouillon, jedoch so, dass die Flüssigkeiten innen und aussen nicht mit einander in Berührung kommen. Darauf setzt man das Gefäss einer Temperatur von 37° C. aus. Im Gegensatz zu anderen Bakterien sollen nun die Typhusbacillen innerhalb einiger Stunden das Filter durchwandern, sodass die das Filter umgebende Bouillon inficiert wird und sich trübt. Die Cambiersche Methode ist von

¹ Vergl. v. Drigalski. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 793.

² Herbert (Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 472) sah den Typhusbacillus bei Rekonvalescenten in 98 Fällen nur 3 Mal im Stuhl, dagegen bei 18 der Fälle im Urin.

³ Die Literatur siehe bei Lartigau. Proceed. of the New York Pathol. soc. for the years 1899 and 1900. p. 141.

⁴ Vergl. Bonhoff. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 468. Hier auch die Literatur. Vergl. ferner Konrádi. Ebenda. Bd. 35. 1904. p. 569.

⁵ Vergl. v. Jaksch und Rau. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 584ff.: Nachweis des Typhusbacillus im fliessenden Moldauwasser und im Leitungswasser von Prag.

⁶ Cambier. Compt. rend. Acad. des sc. 1901. — cf. Hyg. Rundschau. 1903. p. 111.

zahlreichen Autoren nachgeprüft worden; im Allgemeinen hat sich das Verfahren als nicht sicher herausgestellt: auch andere bewegliche Bakterien, namentlich auch das *Bact. coli*, können in kurzer Zeit das Filter durchwandern.¹ Ausserdem kann es vorkommen, das der Typhusbacillus zum Durchwandern viele Stunden, ja Tage gebraucht.² — Eine der Cambierschen im Princip ähnliche Methode, bei der das Porcellanfilter durch eine Schicht Sand ersetzt ist, haben Carnot und Garnier³ angegeben. — Ein anderes Princip verwendet Vallet⁴ (1901). Er erzeugt durch chemische Zusätze eine Niederschlagsbildung in dem zu untersuchenden Wasser und centrifugiert; die Bakterien werden zusammen mit dem Niederschlag zu Boden gerissen; der Niederschlag wird schliesslich auf chemischem Wege wieder gelöst, und die an Bakterien verhältnismässig reiche Lösung wird weiter kulturell verarbeitet. Das Verfahren, welches durch Schüder⁵ noch etwas modifiziert worden ist, gestattet in dieser modifizierten Form grosse Mengen Wassers auf einmal zu untersuchen; als chemische Fällungs- bzw. Lösungsmittel kommen Bleinitrat und Natriumhyposulfit in Benutzung. (Vergl. auch die Verwendung des genannten Princip für Desinfektionsprüfungen oben p. 69.) — Eine auf demselben Princip beruhende Methode ist von Ficker⁶ (1904) angegeben worden: Das mit Soda alkalisch gemachte Wasser wird mit Eisensulfat versetzt, der im Eisschrank abgesetzte oder abcentrifugierte Niederschlag mit neutralem weinsauren Kalium gelöst, mit Bouillon versetzt und durch Plattenaussaat etc. weiter verarbeitet. — Handelt es sich bei den genannten Verfahren um chemische Fällung, so hat andererseits Windelbandt⁷ (1902) für den Nachweis des Typhusbacillus im Wasser ein Verfahren der biologischen Ausfällung empfohlen (vergl. auch das entsprechende Vorgehen von Chantemesse bei Fäcesuntersuchungen oben p. 548): die Typhusbacillen werden (nachdem das mit Nährstoffen versetzte Wasser zunächst bei 37° C. bebrütet ist) durch Zusatz stark agglutinierenden Typhusimmenserums unbeweglich gemacht, und können so verhältnismässig isoliert mechanisch ausgeschieden

¹ Vergl. z. B. Biffi. *Riforma medica*. 1901. No. 213.

² Vergl. Kirsch. *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. p. 735.

³ Carnot und Garnier. *Soc. de biol.* 1902. — ref. *Centr. f. Bakt.* I. Bd. 32. p. 567.

⁴ Vallet. *Arch. de méd. exp. et d'anat. path.* 1901. — ref. *Centr. f. Bakt.* Bd. 31. p. 89.

⁵ Schüder. *Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 42. 1903. p. 324.

⁶ Ficker. *Hyg. Rundschau*. 1904. p. 8.

⁷ Windelbandt. (Russisch.) 1902 (cf. *Baumg. Jahresb.* 1902. p. 262).

werden. Das Verfahren ist von Schepilewsky¹ noch modifiziert worden. Auch Altschüler² hat eine solche Methode publiciert.

Wahrscheinlich ist es, dass die natürlichen Infektionen des Menschen mit Abdominaltyphus häufig durch den Genuss von bacillenhaltigem Trinkwasser vermittelt werden. (Über Desinfektion verseuchter Wasserleitungen, die bei Gelegenheit von Typhusepidemien bereits mehrfach ausgeführt worden ist, siehe oben p. 286.)

Ausser dem Trinkwasser kommen aber sicher vielfach andere Infektionsträger in Frage. In einer ganzen Anzahl von Epidemien hat sich die von einer bestimmten Bezugsquelle gelieferte Milch als Träger des Kontagiums erwiesen (vergl. z. B. die Veröffentlichungen von Rapmund³, Riedel⁴, Wilckens⁵, Schlegltendal⁶, Behla⁷). Die Art der Inficierung der Milch mit den Typhuserregern scheint meist die zu sein, dass die entleerten Milchkannen und Sammelgefässe behufs Bereitstellung für die nächste Milchaufnahme in einem Wasser gespült werden, dessen Inficierung durch Typhusabgänge erfolgt ist (Schlegltendal).

Bei Versuchen von Ficker⁸ vermochten Fliegen, die mit Typhusbacillen gefüttert wurden, noch 23 Tage nach der Fütterung Typhusbacillen auf Versuchsobjekte zu übertragen. Inwieweit diese Tiere unter natürlichen Verhältnissen als Infektionsüberträger fungieren können, steht noch nicht ganz fest.

Fälle von Laboratoriumsinfektion mit Abdominaltyphus (durch unbeabsichtigte Einverleibung von Kulturmateriel) haben Engels⁹ sowie Klinger¹⁰ berichtet. Petruschky¹¹ hat einen Fall bekannt gegeben, in welchem sich eine Krankenschwester dadurch infizierte, dass sie versehentlich bacillenhaltigen Urin eines Typhus-

¹ Schepilewsky. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 398.

² Altschüler. Ebenda. p. 741 ff.

³ Rapmund. Zeitschr. f. Medicinalbeamte. 1897. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 22. p. 552.

⁴ Riedel. Zeitschr. f. Medicinalbeamte. 1898. No. 3.

⁵ Wilckens. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. p. 264 ff.

⁶ Schlegltendal. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Ges.-Pfl. Bd. 32. 1900. p. 287 ff.

⁷ Behla. Klin. Jahrb. Bd. 10. 1902. Hier auch die Literatur über den Gegenstand.

⁸ Ficker. Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 6.

⁹ Engels. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 656.

¹⁰ Klinger. Ebenda. Bd. 32. 1902. p. 550.

¹¹ Petruschky. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 580.

kranken trank; die Inkubationszeit betrug in diesem Falle „etwa 12 Tage“.

In der Überzeugung, dass der Typhusbacillus ein obligater Parasit (cf. oben p. 298) ist, d. h. dass er behufs seiner Existenz principiell auf den menschlichen Organismus angewiesen ist, dass er ausserhalb desselben — im Wasser, im Boden — sich nur verhältnismässig kurze Zeit (allerdings immerhin eine Reihe von Monaten) zu halten vermag, um dann zu Grunde zu gehen, hat R. Koch¹ ein bestimmtes System der Bekämpfung des Typhus aufgestellt. Dasselbe beruht darauf, dass unter einer von dem Typhus befallenen Bevölkerungsgruppe die Parasitenträger — durch Untersuchung der Abgänge auch der nur verdächtigen und der mit Typhuskranken in Berührung gekommenen Personen² mit Hilfe der modernen bakteriologischen Methoden — ermittelt werden, und dass durch geeignete Massregeln (Isolierung der Fälle, Desinfektion) die Parasiten unschädlich gemacht werden. Sind alle Parasitenträger an einem Orte parasitenfrei gemacht, so ist auch der Ort parasitenfrei. Nur nach diesem Princip glaubt Koch den Typhus — und viele andere Infektionskrankheiten — ausrotten zu können.

Was die vorstehend erwähnte Frage der Haltbarkeit des Typhusbacillus im Boden angeht, so findet man die Literatur bei Levy und Kayser.³ Lösener⁴ fand übrigens „Bakterien mit den Eigenschaften des Typhusbacillus“ auch an solchen Stellen in der Natur, bei denen nach Ansicht des Autors irgend ein Zusammenhang mit dem Vorkommen von Typhuserkrankungen, ja auch mit der Möglichkeit dieses Vorkommens, völlig fehlte. Die fraglichen Bakterien (die

¹ R. Koch. Veröff. a. d. Geb. d. Militärsanitätswesens. Heft 21. Berlin 1903.

² Es muss hierzu bemerkt werden, dass — in analoger Weise wie dies bei der Diphtherie, der Cholera und anderen Infektionskrankheiten festgestellt ist — beim Typhus während des Herrschens von Epidemien häufig Leute gefunden werden, die durch Verkehr mit Typhuskranken die spezifischen Parasiten in ihren Körper aufgenommen haben, ohne dass sie selbst — in Folge Mangels der persönlichen Disposition — ausgesprochen an Typhus erkranken (vergl. R. Koch. l. c. p. 12). In dem Körper solcher „Parasitenträger“, „Bacillenträger“, die entweder nur ganz leichte oder auch gar keine klinischen Symptome zeigen können („Typhusgesunde“), kann eine nicht unbeträchtliche Vermehrung der spezifischen Parasiten, der Typhusbacillen, stattfinden, und solche Leute können durch ihre Ausscheidungen in höchst gefährlicher Weise zur Verschleppung der Parasiten bzw. zur Ausbreitung der Epidemie beitragen.

³ E. Levy und Kayser. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 489 ff.

⁴ Lösener. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 11. 1895. p. 207.

aller Wahrscheinlichkeit nach als Typhusbacillen anzusprechen sind) wurden aus einem Schweinekadaver, der mehrere Wochen lang in der Erde gelegen hatte, ferner aus einer Bodenprobe (Ackerland, dicht unter der Oberfläche), endlich aus Berliner Leitungswasser gewonnen.

Anhangsweise möge hier ein interessanter Mikroorganismus erwähnt sein, welchen Obermüller¹ im Berliner Hygienischen Institut aus Milch reinzüchtete. Es handelt sich um einen dem Typhusbacillus in seinen Eigenschaften ausserordentlich ähnlichen Bacillus, den ich *Bacillus typhoideus Obermülleri* nennen will. Der Bacillus hat die Form des Typhusstäbchens, er färbt sich nicht nach Gram, ist fakultativ anaërob, bildet kein Indol, greift Traubenzucker unter Säure- und ohne Gasbildung an, während Milchzucker nicht angegriffen wird. In allen diesen Eigenschaften gleicht er also dem Typhusbacillus (vergl. oben p. 526 ff.). Er unterscheidet sich jedoch, wie ich² ermittelte, in einem sehr wesentlichen Punkte von dem Typhusbacillus. Während nämlich der letztere in seinen Kulturen sowohl bei Zimmer- wie bei Brüttemperatur bewegliche Zellen produciert, hat der Obermüllersche Bacillus die Eigenschaft, bei Körpertemperatur zwar vortrefflich zu wachsen, aber dabei absolut unbewegliche Zellen zu liefern, während seine bei Zimmertemperatur hergestellten Kulturen lebhaftere Eigenbewegung der Stäbchen zeigen. Es liegt hier ein Faktum vor, für welches, als es gefunden wurde, Analogien nicht bekannt waren (vergl. auch oben p. 16).

Mironesco³, welcher sich mit dem weiteren Studium dieses Mikroorganismus beschäftigte, hat dann bei vielfach varierten Versuchen festgestellt, dass die höhere Temperatur auf den Bacillus schädigend einwirkt. Diese Schädigung findet auf den gewöhnlichen Nährböden nur darin ihren Ausdruck, dass die Eigenbewegung verloren geht, während auf eiweissfreiem Nährboden (cf. oben p. 214 ff.) auch an dem Protoplasmakörper des Bacillus Degenerationserscheinungen auftreten. Mironesco fand, dass bei der Züchtung unterhalb 30° C. die Zellen gut beweglich sind; zwischen 30 und 33° C. macht sich die Schädigung der Beweglichkeit bemerkbar, und zwischen 33 und 34° C. wird ein Punkt erreicht, wo in den Kulturen nur unbewegliche Bacillen gebildet werden. An bei 23° sowohl wie bei 10° C. gezüchteten Bacillen konnte Mironesco je 4—5 seitenwandständige Geisseln

¹ K. Obermüller. Siehe Mironesco. Hyg. Rundschau. 1899. p. 961.

² Vergl. oben p. 16.

³ Mironesco. l. c.

durch die Färbung feststellen; bei 38° C. gezüchtete Bacillen zeigten keine Geisseln. Bei der letztgenannten Temperatur bildeten sich übrigens neben kurzen Bacillen auch lange Fadenverbände.

15. „Paratyphus“-Bacillen.

In den Jahren 1900/1901 hat Schottmüller¹ die allgemeine Aufmerksamkeit² auf Erkrankungen des Menschen gelenkt, welche klinisch das Bild des Abdominaltyphus darbieten — im Allgemeinen allerdings eine günstigere Prognose als echter Typhus zu haben scheinen —, welche aber ätiologisch von dem Typhus par excellence insofern zu trennen sind, als sich bei ihnen nicht der oben (p. 519 ff.) beschriebene Typhusbacillus findet, sondern andere Bacillenarten, die zwar dem Typhusbacillus verwandt, aber doch durch bestimmte charakteristische Merkmale von ihm zu trennen sind. Schottmüller nannte diese Erkrankungen „Paratyphus“.

Es kommen hier, soviel wir heute wissen, als Erreger zwei verschiedene Bacillenarten in Frage. Beide haben die Form und Beweglichkeit des eigentlichen Typhusbacillus, bilden wie dieser keine Sporen und färben sich nicht nach Gram (cf. oben p. 171 ff.), producieren wie der Typhusbacillus kein Indol (cf. p. 526), greifen ebenso wie er Milchzucker nicht an; sie unterscheiden sich aber beide dadurch von dem Typhusbacillus, dass sie Traubenzuckerbouillon unter Gasbildung vergären, während der Typhusbacillus, wie oben (p. 527) gesagt, den Traubenzucker unter Säure-, aber ohne Gasbildung zerlegt. Schottmüller³ hat nun bereits hervorgehoben, dass unter den Paratyphusbacillen mit den genannten, ihnen gemeinsamen Eigenschaften zwei Gruppen zu unterscheiden seien, die sich durch gewisse Merkmale von einander differenzieren lassen. Unter diesen Merkmalen erscheint mir am wichtigsten und für die Praxis brauchbarsten das Verhalten auf der Kartoffel: Gruppe I (von Brion und Kayser⁴ „Typus A“ genannt) wächst auf der Kartoffel in makroskopisch kaum sichtbaren Überzügen (d. h. das Wachstum ist hier gleich dem des Typhusbacillus; cf. oben p. 523); Gruppe II („Typus B“) bildet auf

¹ Schottmüller. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 512; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 368 ff.

² Über die historische Entwicklung der Paratyphusforschung siehe Korte (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 243).

³ Schottmüller. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 389.

⁴ Brion und Kayser. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 613.

der Kartoffel dicke Beläge. Auch auf der Gelatine wächst Typus B üppig; Typus A bildet zartere Beläge.

Zu den Paratyphusbacillen des Typus B gehört auch der 1901 von Kurth¹ bei typhusähnlichen, im wesentlichen gutartigen Erkrankungen beschriebene „*Bacillus Bremensis febris gastricae*“.

Nach B. Fischer² sind die Paratyphusbacillen gegen Erhitzung ziemlich resistent: Fischer sah bei 5 Min. langer Einwirkung einer Temperatur von 75° C. zwar die Mehrzahl, aber nicht alle Individuen zu Grunde gehen.

„Paratyphus“-Erkrankungen sind, nachdem Schottmüller die Aufmerksamkeit auf das Gebiet gelenkt hatte, von den verschiedensten Seiten beobachtet und beschrieben worden. Die Fälle treten teils vereinzelt, teils auch in epidemischer Häufung auf. So haben Epidemien beschrieben Hünemann³ (1902; die gefundenen Bacillen gehörten dem Typus A an; die Inkubationszeit ergab sich zu 13—14 Tagen⁴), ferner Conradi, v. Drigalski und Jürgens⁵ (1903; Typus B), B. Fischer⁶ (1903; 2 Epidemien mit Bakterien vom Typus B).

Bereits von Schottmüller ist darauf hingewiesen worden, dass seine Paratyphusbacillen gewissen bei Fleischvergiftungen (siehe hinten das entsprechende Kapitel) als Erreger gefundenen Bakterienarten sehr nahe stehen. Der Paratyphusbacillus vom Typus B dürfte, wie die Studien zahlreicher Autoren ergeben haben, von dem bei Fleischvergiftungen häufig gefundenen *Bacillus enteritidis* Gärtner kaum zu unterscheiden sein.⁷ B. Fischer hat dann auf Grund seiner oben citierten Beobachtungen darauf aufmerksam gemacht, dass auch Fleischvergiftungsepidemien und Paratyphusepidemien unter Umständen wahrscheinlich identische Dinge sind. Bei der einen der oben genannten beiden Epidemien wies er den Paratyphusbacillus (Typus B) z. B. auch in den Kadaverteilen zweier eingegangenen Kühe nach. Die Ansicht von der Zusammengehörigkeit gewisser Paratyphuserkrankungen und gewisser Erkrankungen in Folge von Fleischvergiftung ist jetzt die herrschende. H. Traut-

¹ Kurth. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 501 ff.

² B. Fischer. Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 289.

³ Hünemann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 522 ff.

⁴ cf. Priefer. Ebenda. Bd. 46. 1904. p. 46.

⁵ Conradi, v. Drigalski und Jürgens. Ebenda. Bd. 42. 1903. p. 141 ff.

⁶ B. Fischer. Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 275, 288.

⁷ Bonhoff (Arch. f. Hyg. Bd. 50. 1904. p. 252) zählt auch den Loefflerschen Mäusetyphusbacillus (s. weiter unten) in diese Gruppe.

mann¹ nennt die typische Fleischvergiftung eine höchst akute, den Paratyphus eine mehr subakute Erscheinungsform einer ätiologisch einheitlichen Infektionskrankheit.

Die Paratyphusbacillen finden sich bei dem erkrankten Menschen im Blute (wie die Typhusbacillen; cf. oben p. 548), ferner in den Fäces, auch im Urin. Die Verbreitung im Körper ist also eine ähnliche wie bei dem Typhus par excellence. Lucksch² hat die in der Literatur bekannt gewordenen Sektionsfälle von Paratyphus zusammengestellt; es ergibt sich daraus, sowie aus einem Fall der eigenen Beobachtung des Autors, dass ein besonderes Ergriffensein der Lymphapparate des Darmes, wie es bei Typhus abdominalis besteht, bei Paratyphus zu fehlen scheint.

Der Diagnose durch die Agglutinationsreaktion sind Paratyphuserkrankungen ebenso zugänglich wie Typhuserkrankungen (vergl. oben p. 541 ff.). Ein „Paratyphusdiagnostikum“ wurde bereits oben (p. 545) erwähnt. Trotz der zwischen den beiden Typen der Paratyphusbacillen unter einander und zwischen ihnen und dem Typhusbacillus bestehenden Verwandtschaft lassen sich die hier in Betracht kommenden Erkrankungsformen doch gewöhnlich durch die Agglutinationsreaktion von einander trennen. (Vergl. hierüber die allgemeinen Ausführungen oben p. 372, 373, ferner p. 545, sowie Bruns und Kayser³, Korte.⁴)

Durch Conradi⁵ wurde der Nachweis geliefert, dass Fälle von Mischinfektion beim Menschen vorkommen, bei denen als Erreger echte Typhusbacillen und Paratyphusbacillen neben einander beteiligt sind.

Bezüglich der Literatur über Paratyphus sei im Übrigen auf die Arbeiten von Kayser⁶, Korte⁷, Keith⁸ verwiesen.⁹

¹ H. Trautmann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 71.

² F. Lucksch. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 113 ff.

³ Bruns und Kayser. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 401 ff.

⁴ Korte. Ebenda. Bd. 44. 1903. p. 269 ff.

⁵ H. Conradi. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1165 ff.

⁶ H. Kayser. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1903. p. 154 ff.; Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1804.

⁷ Korte. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 243—248.

⁸ Keith. Scottish med. and surg. Journ. 1904. p. 389 ff.

⁹ Über neuere amerikanische Arbeiten siehe ausserdem die Referate von Rabinowitsch im Centr. f. Bakt. I. Ref. 34. 1904. p. 507 ff.

16. Das Bacterium coli commune.

In den unteren Partien des normalen Säuglingsdarmes wurde (1885) von Escherich¹ eine Bakterienart konstant aufgefunden („Bacterium coli commune“), die sich später überhaupt als ein regelmässiger Bewohner des menschlichen Dickdarmes herausgestellt hat, und die in menschlichen Fäces (normalen sowohl wie nicht normalen) ganz gewöhnlich angetroffen wird. Auch in tierischen Fäces scheint sie ganz gewöhnlich vorhanden zu sein.²

Das Bacterium coli commune bildet Kurzstäbchen, welche eine Breite von etwa $0,8 \mu$, eine Länge von $1-3 \mu$ haben³, bald einzeln, bald paarweise auftreten und eine mässige Eigenbeweglichkeit besitzen. Die Eigenbewegung wird vermittelt durch Geisselfäden⁴, welche meist in der Einzahl an dem einen Ende der Zelle angebracht sind; bisweilen finden sich aber auch mehrere (bis etwa 3—4) Geisseln an einer Zelle angeheftet. Die Geisselfäden lassen sich nach der Loefflerschen Methode (p. 133 ff.) mikroskopisch zur Darstellung bringen. Taf. IX, Fig. 53, zeigt ein derartiges Präparat.

Reinkulturen des Bacterium coli commune gewinnt man ohne Weiteres, wenn man normale menschliche Fäces in Nährgelatine bringt und davon Kulturplatten anlegt. Die nach einigen Tagen entstehenden oberflächlichen häutchenförmigen Kolonien gehören meist dem Bacterium coli commune an.

Das Bacterium coli commune wächst bei Sauerstoffanwesenheit ebenso gut wie bei Sauerstoffabwesenheit auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden. Es wächst bei Zimmertemperatur und bei Brüttemperatur, bei letzterer schneller.

Auf der Gelatineplatte (cf. auch oben p. 225) bilden die innerhalb der Gelatine liegenden Kolonien kleine weissliche runde Zusammenlagerungen, die in ihrer Ausdehnung über etwa Stecknadelknopfgrösse nicht hinausgehen. Die an der Oberfläche der Gelatine liegenden Kolonien haben ein ganz anderes, charakteristisches Gepräge: Die Kolonie bildet ein der Gelatine aufliegendes, rundlich

¹ Escherich. Fortschr. d. Med. 1885. No. 16 u. 17.

² cf. Fremlin. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. — Auch Dyar und Keith (cf. Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. p. 838) fanden das Bacterium coli commune ganz gewöhnlich in den Exkrementen bei einer grossen Anzahl von Haustierspecies.

³ cf. C. Günther. 4. Aufl. dieses Buches. 1895. p. 365.

⁴ cf. L. Luksch. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 430.

gestaltetes, häufig unregelmässig zackig begrenztes, weisslichgraues, irisierendes Häutchen, welches die Tendenz hat sich weiter über die Oberfläche des Nährbodens hin auszubreiten. In der beschriebenen Gestalt der oberflächlichen Kolonien auf der Gelatineplatte ist das *Bacterium coli* dem *Typhusbacillus* sehr ähnlich (cf. p. 521); ein wesentlicher Unterschied in dem Wachstum der beiden Arten auf der Gelatine besteht aber insofern, als das *Bacterium coli commune* auf diesem Nährboden (d. h. bei Zimmertemperatur) ganz unvergleichlich viel schneller wächst als der *Typhusbacillus* (cf. oben p. 536). In der Gelatinestichkultur findet Wachstum im Verlauf des ganzen Impfstiches statt; an der Oberfläche der Gelatine bildet sich das dünne Häutchen (wie bei der Plattenkultur), welches bald die ganze freie Oberfläche des Nährbodens überzieht. Das *Bacterium coli* verflüssigt die Gelatine nicht.

Auf der Agaroberfläche bildet das *Bacterium coli* grauweisse, saftig glänzende, transparente Beläge. Diese Transparenz des Agarbelages hat das *Bacterium coli* mit vielen Bakterienarten, z. B. auch mit dem *Typhusbacillus* (cf. p. 523) gemein; andererseits unterscheidet es sich hierdurch ohne Weiteres von vielen anderen Bakterienarten (vergl. oben p. 235).

In Bouillon bewirkt das *Bacterium coli commune* allgemeine Trübung der Flüssigkeit; gewöhnlich bildet sich dabei ein zartes Häutchen, welches an der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmt.

Auf Kartoffeln bilden sich gewöhnlich saftige Ausbreitungen von mais- bis erbsengelber Farbe. Es kommt jedoch bezüglich des Aussehens des Kartoffelbelages auf die chemische Reaktion der Kartoffel an. Fremlin¹ fand, dass das *Bacterium coli* auf Kartoffelflächen, die vor der Sterilisierung durch Einlegen in 1 proc. Essigsäurewasser sauer gemacht werden, nur äusserst dünne, makroskopisch kaum sichtbare, feuchte Überzüge bildet, d. h. in einer Weise wächst, die an das sog. „typische“ Wachstum des *Typhusbacillus* auf der Kartoffel erinnert (cf. p. 523).

Milch wird durch das *Bacterium coli* — bei gewöhnlicher Temperatur langsamer, bei Brüttemperatur schneller — unter Säurebildung zur Gerinnung gebracht (cf. oben p. 531).

Traubenzuckerbouillon ebenso wie Milchzuckerbouillon werden durch das *Bacterium coli* unter kräftiger Säurebildung und unter Gasentwicklung vergoren. (Die Gasentwicklung beobachtet man am besten bei der Kultur in den bereits mehrfach

¹ Fremlin. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 306.

erwähnten Gärungskölbchen; cf. p. 529.) Das gebildete Gas besteht zum kleineren Teile aus Kohlensäure (es wird durch starke Kali- oder Natronlauge, die man zu der Kulturflüssigkeit zusetzt und damit schüttelt, z. T. absorbiert), zum grösseren Teile ist es brennbar (Wasserstoff). — Die Untersuchung der Gärungskölbchen auf Säure- und Gasbildung muss nach 24 stündiger Kultivierung bei 37° C. geschehen, da — besonders bei nur mässigem Gehalt der verwendeten Kulturflüssigkeit an Zucker — die primär sauer gewordene Bouillon, wie Th. Smith¹ nachgewiesen hat, weiterhin, sekundär, alkalisch wird (zunächst in dem offenen Schenkel des Gärungskölbchens). Siehe über diese Verhältnisse auch oben p. 527.

Auch bei der Kultur in Zuckergelatine sowie in Zuckeragar kann man die Vergärung des Zuckers resp. die Gasbildung sehr gut beobachten, sofern man die Einsaat in Form der Stichkultur macht; man sieht dann, wie der feste Nährboden durch die sich entwickelnden Gasmengen zerrissen wird (cf. p. 234).

Auf zuckerhaltigen Nährböden gezüchtet, in denen der Zuckergehalt ein höherer ist (etwa 1—2%; cf. oben p. 196), verlieren die (zunächst sich sehr üppig entwickelnden) Kulturen des Bacterium coli stets sehr bald (binnen wenigen Wochen) ihre weitere Übertragbarkeit: die Bakterienzellen sind durch die bei der Zerlegung des Zuckers entstandene Säure allmählich abgetötet worden.

Bei der Zerlegung des Traubenzuckers durch das Bacterium coli commune wird, wie Péré² an einem aus menschlichen Fäces isolierten Stamme feststellte, u. a. Linksmilchsäure gebildet.³ Nach neueren Untersuchungen von Harden⁴ entstehen dabei neben der Linksmilchsäure 5 bis 25% inaktive Milchsäure; ausserdem werden Essigsäure und Äthylalkohol gebildet. Die Mengen der Produkte lassen sich nach Harden ziemlich genau durch die Gleichung

$2\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + \text{H}_2\text{O} = 2\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3 + \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2 + \text{C}_2\text{H}_6\text{O} + 2\text{CO}_2 + 2\text{H}_2$
ausdrücken.⁵

¹ Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 48.

² Péré. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 739.

³ An anderen, aus Exkrementen von Pferden und Kaninchen gewonnenen Stämmen, die ebenfalls als „Coli-Bacillus“ bezeichnet werden, konnte Péré (l. c.) je nach der den Bakterien dargebotenen Stickstoffnahrung die Bildung von Links- oder Rechtsmilchsäure beobachten (cf. oben p. 78). Siehe auch Péré. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 71.

⁴ Harden. Chem. soc., Mai 1901 (citirt nach O. Emmerling, Die Zersetzung stickstofffreier organischer Substanzen durch Bakterien. Braunschweig. 1902. p. 43 ff.).

⁵ Genaueres über die Ergebnisse der Hardenschen Arbeiten siehe bei Emmerling, l. c.

Bei Zusatz von Kaliumnitrit und Schwefelsäure zu Kulturen des *Bacterium coli* auf peptonhaltigen Nährböden¹ tritt Rotfärbung ein: Nitrosoindolreaktion. Die Reaktion wird, wenn es sich um Bouillonkulturen handelt, am besten in der oben (p. 526) beschriebenen Weise angestellt.² Sie lässt sich auch sehr gut an Agar- oder Kartoffelkulturen anstellen; in solchen Fällen wird die Kultur zunächst mit der Nitritlösung übergossen; nachdem die letztere dann einige Minuten eingewirkt hat, giesst man sie wieder ab und giesst verdünnte Schwefelsäure in das Kulturgefäß ein. Die Kultur färbt sich dann allmählich rot. Bouillon sowie Agar, die zur Herstellung der Kulturen für den genannten Zweck gebraucht werden, dürfen nicht zuckerhaltig sein. — Bei dem blossen Zusatze von Schwefelsäure (ohne Kaliumnitrit) zu den Kulturen des *Bacterium coli* tritt eine Rotfärbung nicht ein; Nitrite finden sich also in den (24 stündigen; cf. unten) Kulturen des *Bacterium coli* nicht vor (Unterschied von Cholera- etc. Kulturen; cf. unten das entsprechende Kapitel).

Bezüglich der Nitrosoindolreaktion, die an 24 stündigen Bouillonkulturen angestellt wird, ist noch hervorzuheben, dass die nach Zusatz der Indolreagentien auftretende Rotfärbung manchmal eine sehr intensive, in anderen Fällen wieder eine recht schwache ist. Es scheinen hierfür Schwankungen in der Zusammensetzung des Nährbodens der Grund zu sein. Hat man eine mit dem *Bacterium coli* eventuell zu identifizierende, irgendwo aufgefundene Bakterienart auf Indolbildung zu untersuchen, so empfiehlt es sich demnach, stets Vergleichskulturen auf demselben Nährboden heranzuziehen, die mit authentischem *Bacterium coli* angelegt sind. Bei sehr schwacher Rotfärbung benutzt man zweckmässig die Amylalkoholprobe: Nitrosoindol geht in den (der Kultur zugesetzten und mit ihr geschüttelten) Amylalkohol über (cf. oben p. 526, Anm. 3). Über Indolbildung im Allgemeinen vergl. auch oben p. 85.

Kultiviert man das *Bacterium coli* in 1 proc. Peptonwasser, welchem man einen Zusatz von $\frac{1}{10\,000}$ 0/0 Kaliumnitrat gegeben hat, so lässt sich, wie Dieudonné³ gefunden hat, bereits nach 4 stündiger Kultivierung bei 37° C. Nitrit nachweisen: das *Bacterium coli* hat das Nitrat reduciert. Nach 17 stündiger Kultivierung zeigt sich das primär

¹ Was die flüssigen Nährböden angeht, so eignet sich am besten zur Anstellung der Reaktion gewöhnliche Fleischwasserbouillon. Peptonkochsallösung (oben p. 205) eignet sich nach meinen Erfahrungen nicht.

² Schon ein geringer Überschuss des Nitrits genügt häufig, die Reaktion zu vereiteln.

³ Dieudonné. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 11. 1895. p. 508.

gebildete Nitrit nicht mehr: es ist bereits sekundär zu Ammoniak reduciert (siehe auch oben p. 536).

Sporenbildung existiert bei dem *Bacterium coli commune* nicht.

Was die Resistenz des *Bacterium coli commune* gegen Beeinflussungen durch hohe und niedere Temperaturen sowie durch chemische Desinfektionsmittel angeht, so finden sie viele Autoren derjenigen des *Typhusbacillus* (cf. oben p. 520) ungefähr gleich; andere Untersucher haben für das *Bacterium coli* eine grössere Resistenz festgestellt als für den *Typhusbacillus* (vergl. z. B. oben p. 525, Anm. 2).

Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) lässt sich das *Bacterium coli* nicht färben.

Was die Unterscheidungsmerkmale betrifft, die zwischen dem *Bacterium coli commune* und dem *Typhusbacillus* bestehen, so vergl. hierüber die ausführlichen Auseinandersetzungen oben p. 525 ff.

Das *Bacterium coli commune* wurde früher allgemein für einen Mikroorganismus angesehen, dem keine oder doch nur eine sehr geringe Pathogenität zukäme. Zwar sah bereits Escherich¹ Meerschweinchen und Kaninchen nach intravenöser Einverleibung mässiger Kulturmengen innerhalb weniger Stunden bis 3 Tage unter Temperatursteigerung und Entwicklung heftiger Diarrhöen zu Grunde gehen; aber eine ausgedehntere pathogene Rolle, namentlich eine Rolle in der menschlichen Pathologie, wurde dem *Bacterium coli* nicht zugeschrieben. Erst Laruelle² hat (1889) darauf aufmerksam gemacht, dass diese Ansicht nicht richtig ist. Laruelle beobachtete zwei Fälle von Perforationsperitonitis beim Menschen, bei denen er im Exsudate das *Bacterium coli* fand; und es gelang dem Autor auch, bei Tieren durch Einverleibung der Kulturen experimentell Peritonitis zu erzeugen.

Seitdem sind bereits eine ganze Anzahl Fälle von Perforationsperitonitis beim Menschen bekannt geworden, in denen sich das *Bacterium coli commune* in Reinkultur im Exsudat gefunden hat. Das in solchen Fällen aus dem peritonitischen Exsudate gezüchtete *Bacterium coli* hat erheblich viel virulenter Eigenschaften als das aus dem gesunden Darm gezüchtete. Alex. Fraenkel³ sah Kaninchen nach intraperitonealer Injektion derartiger, von menschlichen Krankheitsfällen stammender Kulturen nach 3—4 Tagen (mitunter auch bereits nach einem Tage) zu Grunde gehen. Man findet bei der Sektion eine fibri-

¹ Escherich. Fortschr. d. Med. 1885. p. 521.

² Laruelle. cf. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1889. p. 335.

³ Alex. Fraenkel. Wien. klin. Wochenschr. 1891. No. 13—15.

nös-eitrige Peritonitis; im Exsudat sowohl wie im Herzblut findet sich *Bacterium coli* in Reinkultur. Nach dem Vorgange des genannten Autors kann man sich ein virulentes *Bacterium coli* beliebig dadurch verschaffen, dass man Versuchstieren einen künstlichen Darmverschluss¹ herstellt. Nach dem Tode der Tiere findet sich im peritonitischen Exsudate das virulente *Bacterium coli*.

Ausser der Perforationsperitonitis vermag das *Bacterium coli commune* vielleicht auch noch andere krankhafte Processe beim Menschen hervorzurufen. Bei Pyelonephritis, Cystitis, eitriger Prostatitis, eitriger Perimetritis, eitriger Appendicitis², bei eitriger Gallengangsentzündung, bei Meningitis, bei Strumitis etc. hat man das *Bacterium coli* gelegentlich nachgewiesen; ob das *Bacterium coli* in allen diesen Fällen — selbst in allen denjenigen, in denen es in Reinkultur in den Krankheitsprodukten vorgefunden wurde — auch wirklich der Erreger der Affektion war, kann bezweifelt werden. Wurtz und Herman³ fanden (1891) bei der Untersuchung von menschlichen Leichen (die ohne Auswahl vorgenommen wurde) in der Hälfte der Fälle 24 bis 36 Stunden nach dem Tode das *Bacterium coli commune* in den inneren Organen. Beco⁴ untersuchte in 25 Fällen unmittelbar nach dem Tode die Milz und stellte dabei in 11 von den Fällen die Anwesenheit des *Bact. coli* fest. Auch nach A. Hauser⁵ findet beim Menschen häufig ein agonales bzw. postmortales Einwandern des *Bact. coli* aus dem Darne in die inneren Organe statt. A. Birch-Hirschfeld⁶ hat ähnliche Beobachtungen gemacht. Austerlitz und Landsteiner⁷ allerdings vermochten ein häufiges Vorkommen des *Bact. coli* in den inneren Organen frischer Leichen nicht festzustellen.

¹ Alex. Fraenkel (l. c.) experimentierte an einem Hunde, dem er nach Laparotomie den Darm unterband. — Vergl. wegen des Darmverschlusses auch Fremlin (Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 312).

² Low (Med. rep. of the Boston city hospital. 1900. p. 173 ff.) fand in 100 Fällen von akuter Appendicitis, in denen der Eiter bakteriologisch geprüft wurde, das *Bact. coli* 82 Mal, und zwar 8 Mal in Reinkultur, 74 Mal mit anderen Bakterien (meist Streptokokken oder *Diplococc. pneumoniae*) zusammen.

³ Wurtz et Herman. Arch. de méd. expér. 1891 (citirt nach Beco. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 199).

⁴ Beco Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 201, 204.

⁵ A. Hauser. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 18. 1897. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 23. p. 418.

⁶ A. Birch-Hirschfeld. Zieglers Beitr. Bd. 24. 1898.

⁷ Austerlitz und Landsteiner. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 288.

Beco¹ prüfte — wie früher schon Wurtz — die Frage auch experimentell. Er sah bei langsam zum Tode führenden Schädigungen des Körpers (Vergiftungen) von Versuchstieren Darmbakterien, speciell Bacterium coli — in einigen Fällen noch während des Lebens — in das Innere des Körpers eindringen.² Er ist danach der Ansicht, dass man aus der blossen Anwesenheit des Bacterium coli in Blut und Organen nicht ohne Weiteres schliessen darf, dass das Bacterium coli die Ursache der Krankheit war. (Siehe über die Frage des Durchtritts der Bakterien durch die Darmwand auch oben p. 301, Anm. 2, sowie p. 309.)

In Fällen von „Cholera nostras“ findet sich das Bacterium coli nicht selten in ungeheuren Mengen (viel mehr als in normalen Fäces) in den Dejektionen.³

Eine eingehende literarische Analyse, betreffend die Rolle des Bacterium coli commune bei Infektionen des Menschen, hat Lartigau⁴ geliefert.

Über die Wirkung des Bacterium coli bei intraperitonealer Einverleibung in den Meerschweinchenkörper, ferner über Immunisierung des Meerschweinchens gegen Schädigung durch das Bacterium coli, vergl. unten die Schilderung der entsprechenden Verhältnisse beim Choleravibrio.

Immunisiert man ein Meerschweinchen durch Behandlung mit einem bestimmten Stamm des Bact. coli, so bekommt sein Serum die Fähigkeit, in entsprechender Verdünnung das Bact. coli zu agglutinieren (cf. p. 371 ff.); diese Fähigkeit ist aber im Allgemeinen nur gegen Stämme gerichtet, welche aus dem Körper desjenigen Individuums stammen, von dem der zur Immunisierung benutzte Stamm genommen wurde; Stämme aus dem Darne anderer Personen werden im Allgemeinen nicht agglutiniert.⁵ Ebenso hat sich auch gezeigt,

¹ Beco. l. c. p. 205 ff.

² Opitz (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. p. 519) bestreitet dies auf Grund der Nachprüfung. Er fand die inneren Organe solcher Tiere meist steril.

³ Über „Coli-Colitis“ bei Kindern (sporadisch oder epidemisch auftretende, exquisit contagiöse, dysenterieähnliche Erkrankung) siehe Escherich (Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 651; Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 385 ff.).

⁴ Lartigau. Studies from the departm. of path. of the College of phys. and surgeons. Columbia University N. Y. vol. 8. 1901—02. — Das Lit.-Verz. umfasst 192 Nummern.

⁵ Vergl. H. L. Smith. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 689 ff.; Kreisel. Ebenda. Bd. 29. 1901. p. 7 ff. (Beide Arbeiten stammen aus der Escherichschen Klinik.)

dass bei Erkrankung des Menschen in Folge von Infektion durch das *Bacterium coli* das Serum des Kranken nur dann Agglutination des *Bact. coli* bewirkt, wenn Serum und Bakterien von demselben Individuum stammen (Pfaundler¹). Zur Verständlichmachung dieser Tatsachen stellt man sich vor, dass eine Anpassung des *Bacterium coli* an den jeweiligen Wirtsorganismus und dadurch eine „Individualisierung“ des in dem Körper schmarotzenden Stammes zu Stande kommt, welche ihm besondere, von anderen Stämmen abweichende spezifische Eigenschaften verleiht. Eine Verwendbarkeit der Agglutinationsreaktion zur Diagnostik der durch *Bact. coli* bedingten Infektionen etwa im Sinne der Widalschen Reaktion bei Typhus (cf. oben p. 541 ff.) ist heute noch nicht gegeben.²

Was das Vorkommen des *Bacterium coli commune* in Wasser, die Methoden seines Nachweises daselbst und die Bewertung des Befundes für die Beurteilung des Wassers angeht, so sei auf die Ausführungen oben p. 281, 282 verwiesen.

Es ist an dieser Stelle darauf aufmerksam zu machen, dass der Begriff „*Bacterium coli commune*“ in der bakteriologischen Literatur recht verschieden und zum Teil recht willkürlich gefasst wird. Es gibt Autoren, welche jede Kolonie auf einer von Fäcesmaterial hergestellten Gelatineplatte, die in Form eines oberflächlichen Häutchens wächst, dem Begriffe „*Bacterium coli*“ zurechnen; andere Autoren gehen aber noch weiter: sie rechnen Alles unter den Begriff „*Bacterium coli*“, was auf Fäcesplatten die Gelatine nicht verflüssigt. Mit demselben Recht könnte man schliesslich überhaupt alle Kolonien zu „*Bacterium coli*“ rechnen, die auf Fäcesplatten zur Entwicklung kommen. — Eine derartige Nomenklatur ist aber durchaus unwissenschaftlich, weil sie ganz verschiedenartige Dinge, die nur die einen oder die anderen Eigentümlichkeiten mit einander gemein haben, unter einen Artbegriff vereinigt. Man sollte — in dem Sinne, wie dies bereits Gilbert und Lion³ vorgeschlagen haben — nur solche Bakterien als „*Bacterium coli commune*“ bezeichnen, welche folgende allgemein anerkannte Eigenschaften zeigen: Eigenbewegliche Kurzstäbchen, die sowohl bei Brüttemperatur wie bei Zimmertemperatur, sowohl in Gegenwart wie in Abwesenheit von freiem Sauerstoff zu wachsen ver-

¹ Pfaundler. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 135.

² Vergl. Pfaundler. Kolle und Wassermann, Handbuch. Bd. 4. 1904. p. 922.

³ Gilbert et Lion. Soc. de biol. Paris. 18 mars 1893. — Semaine méd. 1893. p. 130.

mögen, die die Gelatine nicht verflüssigen, in ihren oberflächlichen Kolonien auf der Gelatineplatte häutchenförmig wachsen, Traubenzucker- sowie Milchzucker-Bouillon unter Säuerung und Gasbildung vergären und in gewöhnlicher zuckerfreier Bouillon Indol producieren.¹

Über dem *Bact. coli commune* ähnliche, in normalen menschlichen Fäces vorkommende Bakterienarten siehe die Studie von Ehrenfest.²

Mit dem *Bacterium coli commune* ist ohne Zweifel identisch der sogenannte „Emmerichsche Bacillus“ („*Bacillus Neapolitanus*“). Derselbe wurde von Emmerich³ (1884) aus älterem Material von Neapler Choleraleichen kultiviert und zunächst auf Grund von Tierversuchen als Erreger der Cholera asiatica proklamiert. Es hat sich in der Folge, namentlich durch gründliche Untersuchungen von Weisser⁴, gezeigt, dass der Emmerichsche Bacillus, der „Neapler Cholera-bacillus“, ein Mikroorganismus ist, der in menschlichen Fäces, normalen sowohl wie nicht normalen, ganz gewöhnlich gefunden wird, und der nicht das Allgeringste mit der Cholera zu tun hat.

Unter den Bakterienarten, welche in ihren Eigenschaften dem *Bacterium coli commune* nahe stehen, seien hier zwei Arten besonders erwähnt, welche Lembke⁵ (1896) in Fäces (des Hundes) aufgefunden hat.

Die erste Art, „*Bacterium coli anindolicum*“, verhielt sich in allen ihren Eigenschaften genau wie das *Bacterium coli commune* — mit dem einzigen Unterschiede, dass sie in der Bouillon bei 24stündiger Kultur kein Indol producierte. (Max Morris⁶ hat später von dieser Art nachgewiesen, dass sie in der Tat ein Indolbildner ist; nach längerer Kultivierung in Bouillon lässt sich leicht Indol feststellen [cf. oben p. 85].) Diese Bakterienart dürfte nach alledem eine Varietät des *Bacterium coli commune* darstellen, die dem letzteren sehr nahe steht. Pathogene Eigenschaften liessen sich nicht ermitteln.

Die zweite Art, „*Bacterium coli anaërogenes*“, unter-

¹ Vergl. bezüglich der Unterscheidung des *Bacterium coli* von „ähnlichen“ Arten auch oben p. 525 ff.

² Ehrenfest. Arch. f. Hyg. Bd. 26. 1896. p. 369 ff.

³ Emmerich. Deutsche med. Wochenschr. 1884. No. 50.

⁴ Weisser. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 1. 1886.

⁵ Lembke. Arch. f. Hyg. Bd. 27. 1896. p. 384 ff.

⁶ Max Morris. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897. p. 309, 310.

scheidet sich von dem *Bacterium coli commune* zunächst sehr wesentlich dadurch, dass sie absolut keine Eigenbewegung besitzt demgemäss auch keine Geisselfäden aufzuweisen hat. Sie bildet Indol wie das *Bacterium coli commune*, ist aber von demselben bezüglich des Verhaltens gegen Zuckernährböden different: Traubenzucker sowohl wie Milchzucker werden unter Säuerung, aber ohne Gasbildung vergoren. Im Übrigen sind die Kultureigenschaften dieselben wie die des *Bacterium coli commune*. Für Tiere (Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen) ist das *Bacterium coli anaërogenes pathogen*: In den Körper der Tiere einverleibt tötet es dieselben durch Septicaemie.

An dieser Stelle mögen noch einige allgemeine Betrachtungen über die normaler Weise im Darne des Menschen vorhandenen Bakterien Platz finden. Stellt man aus normalem Fäcesmaterial — unter Verwendung von Gelatine oder von Agar — Kulturplatten her, so beobachtet man stets, dass ganz ausserordentlich viel weniger Kolonien zur Entwicklung gelangen, als der Menge der eingesäeten Bakterienzellen entspricht. Eberle¹ z. B. untersuchte den Kot eines normalen Säuglings in der Weise, dass vergleichende Zählungen vorgenommen wurden einerseits der mikroskopisch nachweisbaren, andererseits der auf unseren Nährböden zum Wachstum zu bringenden Bakterienzellen. Es ergab sich, dass bei Züchtung auf Gelatine (Zimmertemperatur) nur 4,5 % bei Züchtung auf Agar (Körpertemperatur) nur 10,6 % der mikroskopisch sichtbaren Bakterienindividuen zur Vermehrung gelangten. A. Klein² kommt zu der Ansicht, dass die kulturell nicht nachweisbaren Bakterienzellen der Fäces meist abgestorbene Individuen darstellen; dieser Meinung ist auch Hellström.³ Übrigens findet Matzuschita⁴, dass bei Züchtung unter Wasserstoff (d. h. unter anaëroben Bedingungen; cf. oben p. 249) aus Fäces in der Regel erheblich mehr Kolonien zur Entwicklung gelangen als bei Züchtung unter Luftzutritt. Bezüglich der überhaupt im menschlichen Darmkanal zu findenden Bakterienarten sei von neueren Mitteilungen u. a. auf die Arbeiten von Ford⁵,

¹ Eberle. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 5. (Arbeit aus der Escherichschen Klinik.)

² A. Klein. (Holländisch) 1901. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. p. 308.

³ Hellström. Arch. f. Gyn. Bd. 63. 1901.

⁴ Matzuschita. Dissertation Halle. München 1902. (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 31. p. 505.)

⁵ W. W. Ford. Studies from the Roy. Victoria hospital, Montreal. vol. 1. No. 5. March 1903 (Genaue Beschreibung der zahlreichen gefundenen Arten).

von Tsiklinsky¹, von H. Weiss², ferner auf das zusammenfassende Referat von Kohlbrugge³ verwiesen.

Bei systematischer Untersuchung der Bakterienflora des Darmes (bei Hunden) hat Lembke⁴ gefunden, dass — trotz der grossen Mannichfaltigkeit der vorkommenden Arten — doch eine gewisse Gesetzmässigkeit herrscht, welche die Flora, wenigstens die der obligaten, d. h. regelmässig sich findenden, Darmbakterien bedingt. Durch besondere Einflüsse (Änderung der Nahrung, massenhaftes Eindringen fremder Bakterien etc.) ändert sich gewöhnlich die Flora zunächst, geht jedoch sehr bald wieder zur Norm zurück.

Nuttall und H. Thierfelder⁵ sind (1895) auf Grund experimenteller Prüfung zu der Ansicht gelangt, dass tierisches Leben auch ohne Bakterien im Verdauungskanal bestehen kann. Sie stellten ihre Versuche an Meerschweinchen an, die unter Ausschluss von Bakterien durch Sectio caesarea geboren, steril ernährt, nach 8 Tagen getötet und dann auf Bakterien (mit negativem Ergebnisse) untersucht wurden. Versuche an Hühnern misslangen den Autoren.⁶ M. Schottelius⁷ vermochte dann (1899) mit Hülfe einer besonderen Versuchsanordnung den Nachweis zu führen, dass beim Hühnchen⁸ eine Ernährung ohne Bakterien in einer für das Leben genügenden Weise nicht stattfindet. Die steril ernährten Tiere zeigten bis zum 12. Lebenstage geringe Zunahme, dann rapide Abnahme des Körpergewichts. Frau Metschnikoff⁹ gelang es, Kaulquappen (von *Rana temporaria*) bis zu 79 Tagen steril am Leben zu erhalten; die zum Vergleich nicht steril ernährten Tiere entwickelten sich jedoch besser,

¹ Frl. Tsiklinsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 217 ff. (Die Arbeit beschäftigt sich mit thermophilen Bakterien im Darminhalt des Menschen.)

² H. Weiss. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 13 ff. (Arbeit aus dem pathol. Institut von Weichselbaum, Wien; dieselbe behandelt die „acidophilen“ Darmbakterien beim Erwachsenen [vergl. hinten das Kapitel „Milchkotbakterien“].)

³ Kohlbrugge. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 10 ff.

⁴ Lembke. Arch. f. Hyg. Bd. 29. 1897. p. 348.

⁵ Nuttall und H. Thierfelder. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 21. 1895. p. 109.

⁶ Nuttall und H. Thierfelder. Ebenda. Bd. 23. 1897. p. 231.

⁷ M. Schottelius. Arch. f. Hyg. Bd. 34. 1899. p. 210 ff.; Fortsetzung der Untersuchungen ebenda Bd. 42. 1902.

⁸ Über Darmbakterien der Hühner, speciell auch ganz junger, vergl. auch Rahner (Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 239; Arbeit aus dem Institut von Schottelius).

⁹ Mme. O. Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 631 ff.

und die Verf. hält demnach die Mikroben für nötig zum Leben und zur Entwicklung der Kaulquappen.

17. Dysenteriebacillen.

Bei der epidemischen Dysenterie (Ruhr) haben zuerst (1888) Chantemesse und Widal¹ im Stuhl, im Gewebe des Darmes und in den inneren Organen Bacillen aufgefunden und als die wahrscheinliche Ursache der Krankheit in den beobachteten Fällen angesprochen. Dann hat (1895) Celli² eine „Varietät des *Bacterium coli*“ („*Bacterium coli dysentericum*“), die nach dem Autor hervorragend die Fähigkeit der Toxinproduktion besitzt, für das Zustandekommen des Krankheitsprocesses verantwortlich gemacht.³

Spätere Untersuchungen haben bei epidemischer Dysenterie mit grosser Regelmässigkeit eine bestimmte Bakterienart — vielleicht sind die gefundenen Stämme auch als differente, aber einander ausserordentlich nahe stehende Arten aufzufassen — festgestellt; ob die hier gefundenen Bakterien mit dem *Bacterium* von Chantemesse und Widal oder mit demjenigen von Celli oder vielleicht auch mit beiden als identisch anzusehen sind, das lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, da die von den genannten Autoren gegebenen Beschreibungen ihrer Bakterien zu wenig bestimmt sind, als dass eine sichere Identifizierung möglich wäre.

Die neueren Bakterienbefunde, von denen wir sprachen, sind die folgenden: Bei epidemischer Dysenterie in Japan fand Shiga⁴ (1898) in dem Stuhl der Erkrankten sowie im Darminhalt der Gestorbenen

¹ Chantemesse et Widal. *Semaine méd.* 18 avril 1888. — Siehe auch die Mitteilung der Autoren in *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. p. 204 ff., ferner das Referat in Baumgartens Jahresber. 1888. p. 236.

² Celli und Fiocca. *Centr. f. Bakt.* I. Bd. 17. 1895. p. 309; Celli. *Ann. d'ig. sper.* 1896. p. 203 ff.

³ Celli (l. c. 1896. p. 238) fasst die Dysenterieinfektion des Menschen als eine primäre, spezifische Darmintoxikation auf, verursacht durch das Toxin seines „*Bact. coli dysentericum*“, zu der eine sekundäre, ulceröse, von den „gemeinen Eitererregern des Darmes“ bewirkte Infektion sich gesellt; die letztgenannten Erreger finden nach der Auffassung von Celli die Schleimhaut des Dickdarmes durch das erwähnte Toxin prädisponiert.

⁴ K. Shiga. *Centr. f. Bakt.* Bd. 23. 1898. p. 599 ff.; ebenda Bd. 24. 1898. p. 817 ff.; vergl. auch die Mitteilung des Autors *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. p. 741 ff.

einen bestimmten Bacillus. Einen mit demselben höchstwahrscheinlich identischen Bacillus fand dann (1900) Kruse¹ bei einer Epidemie in der Rheinprovinz. Es handelt sich um ein Kurzstäbchen, welches ohne Eigenbewegung ist (Kruse) bzw. geringe Eigenbewegung besitzt (Shiga), keine Sporen bildet, sich nicht nach Gram (cf. p. 171 ff.) färbt; der Bacillus ist fakultativ anaërob, er wächst bei Zimmer- sowohl wie bei Brüttemperatur, bei letzterer schneller, verflüssigt die Gelatine nicht, wächst auf der Gelatineplatte typhusbacillenähnlich (cf. oben p. 521), ebenso auf Kartoffeln (cf. p. 523); er hat ferner mit dem Typhusbacillus die Eigenschaften gemein, dass er in Traubenzuckernährböden kein Gas bildet, Milch nicht zur Gerinnung bringt², kein Indol produciert. Wie aus dem Vorstehenden hervorgeht, unterscheidet sich also dieser Dysenteriebacillus („*Bacillus dysenteriae*“, „*Bacillus dysentericus*“) von dem Typhusbacillus zunächst wesentlich dadurch, dass ihm die Eigenbewegung (bzw. kräftige Eigenbewegung), die dem Typhusbacillus eigentümlich ist, abgeht.

Eine der genannten Art ausserordentlich nahestehende, vielleicht mit ihr identische Art fanden bei dem Studium epidemischer Dysenterie auf den Philippinen (Manila) Flexner³ (1899) sowie Strong⁴ (1900).

Während Shiga nur ein Mal, wie er angibt, der Nachweis von Geisseln an den Bacillen gelang, fanden Vedder und Duval⁵ an den Bacillen der Kulturstämme verschiedenster Provenienz lange, den Seitenwandungen der Zellen angeheftete Geisseln. Flexner hält die genannten Stämme (Shiga, Kruse, Flexner, Strong) für mit einander identisch. Lentz⁶ gibt an, in mit Mannit versetzten Nährböden ein Differenzierungsmittel gefunden zu haben. Die Stämme Shiga und Kruse griffen den Mannit nicht an, während die Stämme Flexner und Strong die genannte Zuckerart unter Säure- (aber

¹ Kruse. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 637 ff.

² Aus der Tatsache, dass Lakmus-Milchzucker-Agar nicht verändert wird (cf. Martini und Lentz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 545), folgt, dass Milchzucker nicht angegriffen wird.

³ S. Flexner. Proceed. of the New York pathol. soc. for the year 1899/1900. p. 297 ff.; Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 625 ff. (Or.-Mitt.); The Univ. of Penna. med. bulletin. Aug. 1901; Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 449 ff. (Or.-Mitt.)

⁴ Strong and Musgrave. Report etc. Washington. 1900. — ref. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1901. p. 533.

⁵ Vedder und Duval. Mitgeteilt von Flexner an der (Anm. 3 oben) letztcitirten Stelle p. 452.

⁶ Lentz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 561, 562.

ohne Gas-)Bildung zerlegten. Gay und Duval¹ übrigens beobachteten mehrere Fälle von Dysenterie (bei Erwachsenen), in denen auf den mit den Fäces angelegten Platten Kolonien aufgingen, die z. T. dem säurebildenden, z. T. dem nicht säurebildenden Typus angehörten.

Von weiteren Dysenterieepidemien, bei denen die beschriebenen Bacillen festgestellt wurden, seien genannt die Epidemie auf dem Truppenübungsplatze Döberitz (Kreis Osthavelland), welche im Sommer 1901 ausbrach und bis zum Frühjahr 1902 herrschte², ferner die von P. Th. Müller³ (1902) in Tirol beobachtete (Typus Shiga-Kruse), die von Vaillard und Dopter⁴ (1902) in der Garnison Vincennes (Typus Shiga), sowie die in Westpreussen (1903) von Jürgens⁵ studierte (Typus Flexner).

Die Dysenteriebacillen lassen sich während der ersten Krankheits-tage verhältnismässig leicht aus den Ausleerungen züchten; später wird der Nachweis schwieriger. Zur Gewinnung der Reinkulturen können gewöhnliche Gelatineplatten verwandt werden; Conradi⁶ empfiehlt das für den Nachweis des Typhusbacillus von v. Drigalski und Conradi angegebene Milchzucker-Lakmus-Agar (cf. oben p. 532); gewisse Differenzen von dem Typhusbacillus sollen sich hier erhalten lassen. In Sektionsfällen fand Shiga die Bacillen öfters in den geschwollenen Mesenterialdrüsen; im Übrigen werden sie in den inneren Organen gewöhnlich vermisst. In seltenen Fällen scheinen sich die Bacillen septicaemisch (cf. oben p. 317) im Körper verbreiten zu können.⁷ Über Vorkommen der Bacillen im Urin ist bisher nichts berichtet.

Duval und Bassett⁸ glauben nach ihren Beobachtungen auch Sommerdiarrhöen der Kinder auf Infektion mit dem Dysenteriebacillus zurückführen zu sollen. Martha Wollstein⁹ stellte auch bei im

¹ Gay und Duval. Univers. of Pennsylv. med. bull. July-August 1903.

² Beobachtungen und Untersuchungen über die Ruhr (Dysenterie). Veröff. a. d. Geb. d. Militärsanitätswesens. Herausg. v. d. Med.-Abt. d. Kgl. Preuss. Kriegsmin. Heft 20. Berlin. 1902.

³ P. Th. Müller. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 558 ff.

⁴ Vaillard et Dopter. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 470 ff.

⁵ Jürgens. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 841 ff.

⁶ Conradi. Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 562.

⁷ Vergl. den von L. Rosenthal (Moskau) publicierten Fall (Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 98).

⁸ Duval and Bassett. Studies from the Rockefeller Inst. vol. 2. 1904. p. 7 ff. (Studien an 42 Fällen im Thomas Wilson Sanatorium, Baltimore). Siehe auch Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1902. p. 52.

⁹ Martha Wollstein. Journ. of med. research. Aug. 1903. p. 11 ff. Die Verf. untersuchte in New York 114 Fälle von Kinderdiarrhoe im Win-

Winter auftretenden Kinderdiarrhöen nicht selten die Anwesenheit des Dysenteriebacillus (Typus Flexner) fest.

Was die Frage der Pathogenität des Dysenteriebacillus für Versuchstiere angeht, so sah Shiga bei jungen Katzen und Hunden nach Einbringung des Kulturmateri als in den Magen schleimige Stühle auftreten; auch Kazarinow¹ erreichte, und zwar mit sehr grossen Kultur Dosen, die an Kaninchen verfüttert wurden, positive Resultate; im Übrigen ist über gelungene Tierinfektion durch Verfütterung wenig berichtet. Gegen intraperitoneale Einverleibung sind nach Gay² namentlich Meerschweinchen empfindlich; die Tiere sterben entweder an akuter Peritonitis und Septicaemie innerhalb 12—48 Stunden, oder sie gehen langsam an chronischer Vergiftung zu Grunde. Vaillard und Dopter³ sahen bei Kaninchen und namentlich auch jungen Hunden nach subkutaner Injektion der Bacillen schleimige Diarrhöen mit Darmläsionen (Hyperaemie, Nekrosen⁴) auftreten; durch Macerieren der abgetöteten Bacillen in sterilem Wasser, d. h. durch aseptische Autolyse der Bacillen (cf. oben p. 88), gewannen die Autoren, wie vorher bereits Conradi⁵, eine giftige Flüssigkeit, welche auf die Tiere ebenso wirkte wie die lebenden Bacillen.⁶ Spontane Erkrankung ist bei Tieren nicht beobachtet; es handelt sich bei der epidemischen Ruhr — wie bei Typhus und Cholera — um eine spezifische Menschenkrankheit.

Für den Menschen kommen als Infektionsquelle in erster Linie die Ausleerungen Erkrankter in Betracht; Träger des Infektionsstoffes können natürlich die verschiedensten Dinge werden. In einer Reihe von Fällen ist Verbreitung durch das Wasser nachgewiesen.⁷ Über eine Laboratoriumsinfektion, die durch unbeabsich-

ter. In 39 davon fand sich der Dysenteriebacillus; 27 von den 39 Kindern waren unter 1 Jahr alt.

¹ Kazarinow. Arch. f. Hyg. Bd. 50. 1904. p. 66 ff.

² Gay. Univ. of Pennsylv. med. bull. Nov. 1902.

³ Vaillard et Dopter. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 479.

⁴ Vergl. Abbildungen l. c. Taf. X.

⁵ H. Conradi. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 28.

⁶ Ähnliche Beobachtungen machte Lüdke (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 38. 1905. p. 293) an einer stark toxischen Flüssigkeit, die er dadurch herstellte, dass er die getrockneten Dysenteriebacillen mit flüssiger Luft übergoss und dieselben mit dem Pistill zerrieb, dass er die zerriebenen Bacillen dann mit physiologischer Kochsalzlösung aufschwemmte und die Flüssigkeit durch ein keimdichtes Filter filtrierte.

⁷ Vergl. z. B. Doerr. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 389 ff.

tigte Aufnahme von Kulturmateriel zu Stande kam, hat Kruse¹ berichtet.

Was die Widerstandsfähigkeit der Dysenteriebacillen gegen äussere Beeinflussungen angeht, so ist dieselbe nach den Ermittlungen von E. Pfuhl² im Allgemeinen eine etwas geringere als die der Typhusbacillen (cf. oben p. 520). Zum Zwecke der Desinfektion infektiösen Materials empfiehlt das Kaiserliche Gesundheitsamt dasselbe Vorgehen wie bei Typhus (vergl. oben p. 521).

Durch subkutane und intraperitoneale Einverleibung geeigneter Quantitäten von Kulturmateriel (das letztere wird zweckmässig vorher durch 1 stündige Erhitzung auf 60° C. abgetötet) lassen sich Versuchstiere gegen die Infektion immunisieren. Nach Martini und Lentz³ macht aber die Immunisierung von Kaninchen und Meerschweinchen Schwierigkeiten wegen der grossen Empfindlichkeit der Tiere gegen die Toxine der Dysenteriebacillen. Besser gelang den Autoren die Immunisierung einer Ziege. Gay⁴ versetzte lebende Kulturen mit Trikresol und erhielt auf diese Weise einen Vaccin, mit welchem sich auch Pferde immunisieren liessen. Auch Gabritschewsky⁵ sowie Todd⁶ haben über Immunisierung von Pferden berichtet.

Das Serum immunisierter Tiere hat agglutinierende (cf. oben p. 371 ff.) Eigenschaften den Dysenteriebacillen gegenüber. Shiga⁷ sah auch beim gesunden Menschen, dem abgetötete Kultur subkutan beigebracht wurde, in dem Serum 10 Tage nach der Injektion spezifische Agglutinine auftreten. (Nach der Injektion stellten sich hohes Fieber, Frost, Kopfdruck, Wadenschmerzen etc. ein; die Impfstelle zeigte starke Infiltration und war auf Druck sehr schmerzhaft.) Es handelt sich hier um künstliche Immunisierung des Menschen.

Beim spontan erkrankten Menschen zeigt das Blutserum etwa vom 7. bis 10. Krankheitstage an das Vermögen, den Dysenteriebacillus spezifisch zu agglutinieren. Das Verdünnungsverhältnis, bis zu welchem an dem Serum agglutinierende Fähigkeit zu beobachten ist, wird von den Autoren verschieden angegeben (1 : 20 bis 40 bis

¹ Kruse. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 370.

² E. Pfuhl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 555 ff.

³ Martini und Lentz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 548.

⁴ Gay. University of Pennsylv. med. bull. Nov. 1902.

⁵ Gabritschewsky. Kaiserl. Ges. f. Naturk. in Moskau. Nov. 1903.
— Or.-Ber. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. p. 504.

⁶ Todd. Journ. of hyg. vol. 4. 1904. p. 493.

⁷ Shiga. Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. 1898. p. 600.

50); es kann, namentlich im weiteren Verlaufe der Krankheit, bis zu 1 : 400 bis 500 steigen.

Über die Frage der Serumtherapie der Krankheit liegen noch keine abgeschlossenen Erfahrungen vor.¹

Nach Kruse² kommen (sporadisch oder in kleineren Epidemien, namentlich z. B. in Irrenanstalten) Dysenteriefälle vor, welche nach dem zu erhebenden Befunde zwar als durch Infektion mit Bacillen veranlasst anzusehen sind, bei denen jedoch nicht der oben beschriebene Dysenteriebacillus eine Rolle spielt, sondern andere, mit ihm verwandte Arten. Kruse vermochte dieselben nicht durch die Kultur, aber durch das Verhalten spezifischem Dysenterieimmenserum gegenüber (Agglutinationsprobe) von echten Dysenteriebacillen zu unterscheiden. Er nennt solche Erkrankungen „Pseudodysenterie“; Castellani³ hat in Anlehnung an die entsprechenden Verhältnisse beim Typhus (cf. oben p. 556) den Ausdruck „Paradysenterie“ dafür vorgeschlagen: der Autor gewann von Krankheitsfällen in Ceylon einen solchen „*Bac. paradysentericus*“; derselbe hatte die Fähigkeit der Indolproduktion (cf. oben p. 571).

Bei der Besprechung der Ätiologie der Dysenterie haben wir uns bisher, wie mehrfach betont, mit den Verhältnissen beschäftigt, die für die epidemisch auftretenden Ruhrerkrankungen gelten. Ausser dieser „Bacillenruhr“ kommen nun, wesentlich (nicht ohne Ausnahme) auf tropische Gebiete beschränkt, Ruhrerkrankungen vor, bei denen zwar auch epidemische Ausbreitung beobachtet wird, die aber doch wesentlich endemischen Charakter zeigen. Diese Erkrankungen, die sich auch in dem klinischen Bilde von der gewöhnlichen epidemischen Ruhr unterscheiden, werden nicht durch spezifische Bakterien veranlasst, sondern man macht für ihre Entstehung eine Amöbenart verantwortlich. Weiteres siehe hinten unter „pathogene Protozoen“.

¹ Vergl. im Übrigen hierüber Shiga (Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 766) sowie Kruse (ebenda 1903. p. 49).

² Kruse. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 387.

³ Castellani. Journ. of hyg. vol. 4. 1904. p. 495 ff.

18. Der Diphtheriebacillus.

Die bei der menschlichen¹ Diphtherie vorkommenden Bakterien wurden zuerst von Loeffler² einer eingehenden Untersuchung mit Hilfe der modernen bakteriologischen Methoden unterworfen. Loeffler konstatierte das ziemlich konstante Vorkommen einer bestimmten, künstlich züchtbaren Bacillenart, mit der es zwar zunächst nicht gelang bei Tieren echte Diphtherie hervorzurufen, der aber doch Tieren gegenüber eine erhebliche Giftigkeit zukam. (Mikroskopisch waren diese Bacillen vor Loeffler bereits von Klebs³ gesehen worden.) Freilich fand Loeffler dieselbe Bacillenart auch einmal in der Mundhöhle eines gesunden Kindes; und er hat sich deshalb sehr reserviert bezüglich der etwaigen Specificität der gefundenen Bacillen für die Diphtherie ausgesprochen. Weitere Untersuchungen von Loeffler⁴ sowie von Roux und Yersin⁵, von Zarniko⁶, von Escherich⁷, von Brieger und C. Fraenkel⁸ und von anderen Autoren haben nun gezeigt, dass der Loefflersche „Diphtheriebacillus“ allerdings ein ganz konstantes Vorkommen bei der Diphtherie ist. Ferner sind eine Reihe von Tatsachen bezüglich des Verhaltens dieses Bacillus Versuchstieren gegenüber ermittelt worden, die keinen Zweifel mehr lassen, dass wir in dem Loefflerschen Bacillus den Erreger der menschlichen Diphtherie vor uns haben.

Man muss unterscheiden zwischen 1) „Diphtherie“, d. h. der spezifischen uralten kontagiösen Krankheit, und 2) pathologisch-anatomisch diphtherie-ähnlichen Affektionen. Die letzteren bezeichnet man zur Unterscheidung von der echten, genuinen Diphtherie auch als „Diphtheritis“. So spricht man z. B. von „Scharlachdiphtheritis“, einer Affektion, welche, wie bereits Bretonneau 1821 überzeugend ausführte, ätiologisch mit der echten Diphtherie gar nichts zu tun hat,

¹ Die Geflügeldiphtherie scheint keine ätiologisch einheitliche Krankheit zu sein (vergl. Streit. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 407 ff., 455). Über Vogeldiphtherie vergl. auch die Arbeit von Guérin (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 941 ff.).

² Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884.

³ Klebs. 2. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. April 1883.

⁴ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 4.

⁵ Roux et Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. No. 12; 1889. No. 6; 1890. No. 7.

⁶ Zarniko. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. No. 6—8.

⁷ Escherich. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. No. 1.

⁸ Brieger und C. Fraenkel. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 11—12.

und bei der auch Loeffler (und ebenso die späteren Untersucher) die bei der echten Diphtherie vorhandenen Stäbchen stets vermissten.¹ Bei der Scharlachdiphtheritis findet sich ganz regelmässig der Streptococcus pyogenes, welcher übrigens auch die genuine Diphtherie sehr häufig kompliziert. — Dass die sehr schweren Diphtheriefälle (sog. „septische“² Diphtherie) der Mehrzahl nach nicht auf einer Mischinfektion (mit Streptokokken) beruhen, sondern durch den Diphtheriebacillus allein bedingt sein können, hat Genersich³ nachgewiesen. Über die bei Diphtheriefällen mit dem Diphtheriebacillus vergesellschaftet vorkommenden Mikroorganismen siehe die Arbeiten von Kühnau⁴ sowie von Bloch und Sommerfeld.⁵

Der Diphtheriebacillus (*Bacillus diphtheriae*, „*Corynebacterium diphtheriae*“⁶) ist ein Stäbchen, welches etwa die Länge des Tuberkelbacillus besitzt, aber etwa doppelt so breit wie dieser ist. Das morphologische Verhalten wechselt aber. Häufig finden sich leicht gekrümmte Exemplare; auch bizarre Formen mit kolbig verdickten, knotig aufgetriebenen Enden sind häufig (Involutionerscheinungen).

Der Diphtheriebacillus färbt sich mit wässrigen Farbstofflösungen, besonders gut mit der Loefflerschen Methylenblaulösung (p. 147); er färbt sich auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.). Im gefärbten Präparate zeigt der Diphtheriebacillus ganz gewöhnlich ein segmentiertes Aussehen. Fig. 57 auf Taf. X zeigt ein Ausstrichpräparat einer Agarkultur, welches das geschilderte morphologische Verhalten deutlich zur Anschauung bringt. Damit das segmentierte Aussehen zur Erscheinung kommt, ist zu intensive Einwirkung des Farb-

¹ Siehe die Eingangs citierte Arbeit von Loeffler, p. 449, 450. Selbstverständlich wird es durch diese Befunde nicht ausgeschlossen, dass sich gelegentlich zu Scharlach genuine Diphtherie hinzugesellen kann. Vergl. Seitz (Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 78), A. Baginsky und Sommerfeld (Arch. f. Kinderheilk. Bd. 33. 1901). — Bei Masern diphtherie ist meist der Loefflersche Diphtheriebacillus zu finden (cf. Petruschky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 153).

² „Septicaemie“ im bakteriologischen Sinne (cf. oben p. 317) fehlt hier häufig (vergl. auch Bernheim, Monographie 1898. — Autorreferat Centr. f. Bakt. Bd. 25. p. 155).

³ Genersich. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 38. 1894. p. 254.

⁴ Kühnau. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 31. 1897.

⁵ Bloch und Sommerfeld. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 28. 1898. Die Autoren fanden in 436 untersuchten Fällen den Diphtheriebacillus nie allein, sondern stets andere Bakterien dabei; der Streptococcus pyogenes fehlte nie.

⁶ Die letztere Bezeichnung stammt von Lehmann und Neumann (Bakteriologie. München. 1896. Teil II. p. 350). ἡ κορυφή = die Keule.

stoffes und namentlich Erwärmung des Präparates bei der Färbung zu vermeiden. — Eigenbewegung besitzt der Diphtheriebacillus nicht.

Von einigen Autoren sind bei dem Diphtheriebacillus Verzweigungen beschrieben worden. Siehe hierüber vorn p. 25.

Man war zuerst der Ansicht, dass der Diphtheriebacillus sich gewöhnlich ausschliesslich in den diphtherischen Pseudomembranen, sonst nirgends im Körper des Erkrankten finde. Es kommt aber, wie spätere Untersuchungen gezeigt haben, gar nicht selten vor, dass der Diphtheriebacillus — durch das Kulturverfahren — in den inneren Organen nachweisbar ist.¹ Kutscher² vermochte den Diphtheriebacillus bei Sektionsfällen von Diphtherie (in Lungenschnitten) regelmässig auch mikroskopisch nachzuweisen. In vereinzelten Fällen von Rachendiphtherie ist auch diphtherische Affektion der Magenschleimhaut beobachtet; es scheinen dann Diphtheriebacillen in den Fäces auftreten zu können.³ Eine monographische Bearbeitung der Histologie und Bakteriologie der Diphtherie auf Grund eines Materials von 220 Sektionsfällen haben Councilman, Mallory und Pearce⁴ geliefert.

Dass sich häufig neben den Diphtheriebacillen noch andere Mikroorganismen, namentlich Streptokokken, in den Pseudomembranen finden, haben wir oben bereits erwähnt. Den Streptokokken kommt ohne Zweifel nur eine sekundäre Bedeutung zu. Die schweren Allgemeinsymptome der Diphtherie beruhen auf Intoxikation des Körpers durch die von dem Bacillus am Orte der Infektion resp. am Orte seiner Vermehrung gebildeten höchst giftigen Stoffwechselprodukte.

Nicht nur während des Verlaufs der Diphtherieerkrankung, sondern häufig auch noch wochenlang nach dem Verschwinden der Beläge, während der Rekonvaleszenz, sind (infektionstüchtige) Diphtheriebacillen

¹ Frosch (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1892) hat in 10 von 15 zur Sektion gekommenen Diphtheriefällen den Diphtheriebacillus durch die Kultur in den inneren Organen nachzuweisen vermocht. Am regelmässigsten fanden sich die Bacillen in pneumonischen Herden, in der Milz, in Cervikal- und Bronchiallymphdrüsen. Auch Canon (Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 1039) fand den Diphtheriebacillus häufiger in Leichenblut; daneben fanden sich sehr häufig Streptokokken, seltener Staphylokokken. Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch die Leichenblutuntersuchungen von Nowak (Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 982).

² Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 175.

³ cf. Schoedel. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 895; hier auch die Literatur.

⁴ Councilman, Mallory and Pearce. „Diphtheria“. Boston, Mass. 1901. Speciell findet sich in dem 183 Seiten und 17 mikrophotographische Tafeln umfassenden Werk auch die Literatur über das Vorkommen des Diphtheriebacillus in den inneren Organen.

in der Mundhöhle der Patienten nachweisbar.¹ Solche Fälle können selbstverständlich auch nach abgelaufener Krankheit zu weiteren Infektionen bezw. zur Verbreitung der Krankheit Veranlassung geben. Als infektiös haben sich auch gewisse chronische, durch den Diphtheriebacillus verursachte Erkrankungen erwiesen („chronisches Rachendiphtheroid“), auf die E. Neisser² aufmerksam gemacht hat, und bei denen der Betroffene, ohne selbst als Patient zu gelten, jahrelang virulente Diphtheriebacillen mit sich herumtragen kann.

Ferner findet sich der Diphtheriebacillus nicht selten auf der Mund- und Rachenschleimhaut solcher gesunden Menschen, die mit Diphtheriekranken in Beziehung stehen bezw. vor kurzer Zeit standen.³ Bei systematischer Untersuchung (600 Fälle) der Mundschleimhaut ge-

¹ Auf dem 10. internat. med. Kongr. 1890 hat Loeffler (cf. Centr. f. Bakt. Bd. 8. p. 664) einen Diphtheriefall mitgeteilt, in welchem er aus dem Rachen des Erkrankten bis zum 24. Tage nach dem Beginn der Erkrankung (fieberlos war der Kranke seit dem 5. Krankheitstage) infektionstüchtige Diphtheriebacillen zu züchten vermochte. — Tobiesen (Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 17) hat 46 geheilte Diphtheriepatienten bei ihrer Entlassung aus dem Krankenhause auf die Anwesenheit von Diphtheriebacillen im Schlunde untersucht und bei 24 von ihnen (am 4.—31. Tage nach dem Verschwinden der Beläge) mit Sicherheit Diphtheriebacillen nachzuweisen vermocht. — Abel (Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 35) beobachtete einen leichten Fall von Rachendiphtherie, bei dem sich (9 Tage nach dem Verschwinden der Beläge) eine — durch die Infektion mit dem Diphtheriebacillus bedingte — fibrinöse Rhinitis entwickelte; in diesem Falle liessen sich bis zum 65. Tage nach dem Ablauf der Rachendiphtherie virulente Diphtheriebacillen in der Nasenhöhle nachweisen. — M. Neisser und Heymann (Klin. Jahrbuch. Bd. 7. 1899. Sep.-Abdr. p. 13) sahen bei einem Kinde mit Nasendiphtherie die Bacillen bis zu 83 Tagen sich erhalten. — White (Boston med. Journ. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 31. p. 400) vermochte bei einem zweijährigen Kinde die Diphtheriebacillen über 3 Monate in Mund und Rachen nachzuweisen. — Prip (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 283 ff.) findet, dass die Diphtheriebacillen auf Wochen verschwinden können, um sich dann wieder einzustellen, und zwar im Schlund sowohl wie in der Nase.

² E. Neisser (Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 719 ff.); siehe auch E. Neisser und Kahnert (Ebenda 1900. p. 524).

³ So konnte Aaser (Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 22) bei der Untersuchung der Bewohner (insgesamt 89 Personen) einer Kaserne, in welcher mehrere Diphtheriefälle aufgetreten waren, bei 17 Personen (19%) Diphtheriebacillen im Rachenschleim feststellen, welche sich für Meerschweinchen virulent erwiesen. Die 17 Personen wurden isoliert; eine von ihnen erkrankte in den nächsten Tagen an schwerer Diphtherie, zwei andere an leichteren anginösen Affektionen. Die übrigen 14 blieben gesund; es bestand nur eine starke Rötung der Schleimhaut des Schlundes, welche andauerte, bis bei den fortgesetzten Untersuchungen keine Diphtheriebacillen mehr gefunden wurden. Die Epidemie wurde übrigens durch die genannten Massregeln (Aufsuchung

sunder Menschen, die nicht in nachweisbarem Konnex mit Diphtheriekranken standen, fand Kober¹ die Diphtheriebacillen nur in 0,83 % der Fälle.

In einer ganzen Anzahl von Fällen ist der Diphtheriebacillus als Ursache von Rhinitis fibrinosa² nachgewiesen worden; ferner kommen nicht selten Fälle von Conjunctivitis vor, bei denen die Entzündung durch Infektion mit dem Diphtheriebacillus veranlasst resp. kompliziert ist; ebenso sind durch den Diphtheriebacillus veranlasste Fälle von Vulvitis gangraenosa (Noma genitalium), sowie von Noma faciei beobachtet.³ Auch echte Wunddiphtherie⁴ (mit Nachweis von Diphtheriebacillen) ist häufiger festgestellt worden.

Der Diphtheriebacillus wächst auf den künstlichen Nährböden bei Temperaturen zwischen 20 und 42° C. Er wächst sowohl in Gelatine wie auf anderen Nährböden. Die Nährböden müssen stets leicht alkalisch sein. Besonders eignet sich das „Loefflersche Blutserum“⁵ (3 Teile Rinder- oder Hammelserum vermischt mit 1 Teil einer neutralisierten Kalbfleisch-Bouillon, der 1 % Pepton, $\frac{1}{2}$ % Kochsalz und 1 % Traubenzucker zugesetzt ist), ferner das Glycerin-Agar⁶ (cf. oben p. 201) zur Kultivierung. Zum Zwecke der Isolierung des Bacillus aus dem erkrankten Körper streicht man nach dem Vorgange von Loeffler⁷ ein sehr kleines, an der Platinöse haftendes Stückchen der Pseudomembran hinter einander auf der Oberfläche des Nährbodens von 6—8 Blutserum- oder Glycerinagar-Röhrchen (schräg erstarrt; cf. oben p. 203) aus. Die Röhrchen werden dann in den Brutschrank

und Isolierung der „Bacillenträger“ [cf. oben p. 554] bis zum Verschwinden der Bacillen) coupirt.

¹ Kober. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 433 ff. (Arbeit aus dem Institut von Flügge in Breslau).

² Vergl. z. B. den oben (p. 579) citierten Fall von Abel. — R. O. Neumann (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 33 ff.) findet, dass auch einfache Rhinitis (ohne Membranbildung) häufig durch den Diphtheriebacillus bedingt ist.

³ Vergl. Freymuth. Deutsche med. Wochenschr. 1898. No. 15; Freymuth und Petruschky. Ebenda No. 38; Silberstein. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 566.

⁴ Der erste derartige Fall wurde von Brunner (Berl. klin. Wochenschr. 1893. No. 22—24) mitgeteilt. Die Literatur über Wunddiphtherie findet man zusammengestellt bei Schottmüller (Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 273).

⁵ Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 461.

⁶ Feststellung von Kitasato (Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1867. p. 105, Anm.).

⁷ Loeffler. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 461, 462.

gestellt. In den letzten Röhren kommen isolierte Kolonien zur Entwicklung (die dann mikroskopisch untersucht und event. weiter verimpft werden). Nach Roux und Yersin¹ erhält man auf diese Weise, wenn es sich überhaupt um echte Diphtherie handelt, fast stets ohne Weiteres grosse Mengen von Diphtheriebacillenkolonien. Die letzteren erscheinen (nach 18—24 stündiger Kultur bei Brüttemperatur) als runde, mehrere Millimeter im Durchmesser haltende, weissgraue, mattglänzende flache Häufchen; sie unterscheiden sich in dem Aussehen ohne Weiteres von den (fast stets daneben zur Entwicklung kommenden) Streptokokkenkolonien, welche als kleinste, durchsichtige, tautröpfchenähnliche Gebilde erscheinen.

Der zweckmässigste Nährboden zum kulturellen Nachweise des Diphtheriebacillus ist nach dem Urteile der meisten modernen Untersucher das Loefflersche Blutserum (cf. oben). Man kann diesen Nährboden (cf. oben p. 206) durch Behandlung im Dampftopf bei 100 ° C. (wie Gelatine etc.) sterilisieren.² Allerdings resultiert so kein durchsichtiger, sondern ein weisslich-opaker Nährboden, dessen Oberfläche sich aber vortrefflich zu den Züchtungen eignet. Neben dem Loefflerschen Serum ist auch das Glycerin-Agar für den Nachweis des Diphtheriebacillus mit Hilfe der Kultur gut zu brauchen, wenn auch die Kolonien des Bacillus hier an Grösse gewöhnlich etwas hinter den auf Blutserum wachsenden zurückbleiben. Nach Frosch³ wachsen die Diphtheriebacillen auf Agar, welches mit menschlichem Blut bestrichen ist (cf. oben p. 202), ebenso gut wie auf Blutserum. Das von Deycke⁴ angegebene Alkalialbuminat-Agar hat sich nicht bewährt. Über den Wert der von Tochtermann⁵ sowie von Kanthack und Stephens⁶ angegebenen Nährböden sind die Ansichten der Autoren geteilt. An weiteren Nährböden, welche zur Isolierung des Diphtheriebacillus aus dem

¹ Roux et Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890. No. 7. p. 389.

² cf. Kempner. Hyg. Rundschau. 1896. p. 409; M. Neisser. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 448; Abel. „Heilkunde“. Jahrg. 1. Wien. 1897. Heft 4 und 5.

³ Frosch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1892. p. 52.

⁴ Deycke. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 25; ferner Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 241.

⁵ Tochtermann (Centr. f. inn. Med. 1895. No. 40. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. p. 552 und 655) empfiehlt mit Serum versetztes Traubenzucker-Agar; das letztere wird zunächst mit dem Serum gekocht, dann filtriert.

⁶ Kanthack und Stephens (Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 609) empfehlen einen Agarnährboden, der ein Alkalialbuminat enthält, welches unter Benutzung von Ascitesflüssigkeit oder pleuritischen Exsudat hergestellt ist.

Körper des Erkrankten angegeben sind, seien noch genannt das alkalische Serum-Agar von Joos¹, sowie von Deycke und Voigtländer² angegebene Agarnährböden, bei deren Herstellung Eiweisskörper des Fleisches Verwendung finden, die zunächst der Einwirkung von Verdauungsfermenten überlassen wurden.³

Der einmal aus dem Körper isolierte und auf künstliche Nährböden übertragene Diphtheriebacillus wächst auch auf gewöhnlichem Nähragar vortrefflich. Auf die Oberfläche dieses Nährbodens in schräg erstarrten Röhrchen übertragen, bildet er hier bei 37° C. in 24 Stunden einen dünnen, grauweissen, mattglänzenden Belag. Ähnlich ist auch das Wachstum auf Glycerin-Agar. Taf. X, Fig. 58 zeigt mehrere isolierte Kolonien des Bacillus, die sich auf der mit Reinkulturmaterial oberflächlich beimpften Agarplatte entwickelten, bei 100facher Vergrösserung. Man vergleiche dieses Bild mit demjenigen auf Taf. XIII, Fig. 78, welches Kolonien des Streptococcus pyogenes darstellt, die sich unter den gleichen Bedingungen entwickelten. Es fällt ohne Weiteres das grobkörnige Gefüge der Diphtheriekolonien gegenüber dem äusserst feinkörnigen der Streptokokkenkolonien auf.

Auf dem Loefflerschen Serum (cf. p. 580) bilden die Diphtheriebacillen, wenn sie in Massen aufgeimpft werden, bei 37° C. in 2 Tagen einen dicken, weisslichen, glänzenden Überzug.

Auf der Gelatineplatte bildet der Diphtheriebacillus (bei etwa 22—24° C.) rundliche, die Gelatine nicht verflüssigende Kolonien, welche dauernd klein bleiben. In der Stichkultur bilden sich kleine, weisse, kugelförmige Kolonien längs des Impfstiches.

Bei der Züchtung in Bouillon gibt der Diphtheriebacillus zu ganz mässiger allgemeiner Trübung des Nährbodens Veranlassung; ferner bilden sich kleine krümelige, bröckelige, aus Bacillen bestehende Konglomerate, welche besonders den Wandungen des Kulturgefässes ansitzen und bei dem Bewegen der Flüssigkeit sich ablösen und zu Boden sinken. Indolbildung findet nicht statt (Th. Smith⁴).

¹ Joos. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 296 ff. Die Darstellung (daselbst p. 303) beruht darauf, dass Schweineblutserum mit Natronlauge und Wasser erwärmt, dann Peptonbouillon und Agar zugesetzt, gekocht, filtriert und bei 100 bis 110° C. sterilisiert wird.

² Deycke und Voigtländer. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 617 ff.

³ Bosse (R. Pfeiffersches Institut; Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 803; ebenda I. Or. Bd. 33. 1903. p. 478) tritt für einen dieser Deyckeschen Nährböden angelegentlich ein; die Darstellung ist in der letztcitirten Arbeit, p. 472 angegeben.

⁴ Th. Smith. Journ. of exp. med. Sept. 1897. p. 546. (Die Angabe steht im Gegensatz zu Palmirski und Orlowski [Centr. f. Bakt. I.

In traubenzuckerhaltigen Nährböden bildet der Diphtheriebacillus Säure; ebenso wird Glycerin¹ (als Zusatz zum Nährboden) von dem Bacillus unter Säurebildung vergoren.

Milchzucker wird durch den Diphtheriebacillus nicht angegriffen², Milch nicht zur Gerinnung gebracht³; im Übrigen ist die Milch ein günstiger Nährboden für den Bacillus.⁴

Auf der Kartoffel wächst der Bacillus nur, wenn die Oberfläche derselben alkalisch gemacht wird (cf. p. 211).

Sporen bildet der Diphtheriebacillus nicht.

Im getrockneten Zustande (in Stückchen von Pseudomembranen z. B.) bleibt der Diphtheriebacillus 3—4 Monate lang entwicklungsfähig.⁵ Niedrige Temperatur, feuchte Luft und Dunkelheit schützen ihn am besten vor dem Absterben (Flügge⁶). Zur Desinfektion von Wäsche Diphtheriekranker empfiehlt das Kaiserliche Gesundheitsamt⁷ Liquor cresoli saponat. Ph. G. in der Verdünnung von 1 Teil auf 20 Teile Wasser; die Wäsche wird 1 Stunde lang eingelegt, dann erst gewaschen. (Vergl. über Wäschedesinfektion auch oben p. 57).

Hat man in der Praxis mit Hilfe eines passenden Nährbodens isolierte Kolonien erhalten, die man auf ihre Diphtherienatur weiter prüfen will, so sind, falls es sich um eine Plattenkultur handelt, die Kolonien zunächst mit schwacher Vergrößerung zu mustern (vergl. das oben p. 582 Gesagte); weiter ist die mikroskopische Untersuchung des Bakterienmaterials bei starker Vergrößerung notwendig: man stellt sich ein gefärbtes Ausstrichpräparat her und findet dann, wenn es sich um Diphtheriebacillen handelt, Stäbchen von dem oben (p. 577) beschriebenen Aussehen. Das Gesamtbild, welches ein solches Präparat

Bd. 17. 1895. No. 11], welche angaben, dass der Diphtheriebacillus Indol produziert.)

¹ cf. van Turenhout. Dissertation. Utrecht. 1895. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. p. 296.

² Vergl. die Arbeit von L. Martin (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. No. 1), in welcher (p. 39) eine grössere Reihe von Zuckerarten nach ihrem Verhalten dem Diphtheriebacillus gegenüber angeführt sind.

³ cf. Slawyk und Manicattide. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. p. 206.

⁴ Nach Schottelius (Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 899) gilt das besonders von Milch in rohem, lebenswarmem Zustande.

⁵ Abel (Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. No. 23) stellte in einem Falle der Praxis fest, dass sich der Diphtheriebacillus (an Spielsachen [Baukasten]) angetrocknet sogar 6 Monate lebensfähig halten kann.

⁶ Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 405.

⁷ „Diphtherie-Merkblatt“, erschienen Juli 1904.

darbietet, ist für den Diphtheriebacillus charakteristisch. (Vergl. das bereits erwähnte Photogramm Fig. 57 auf Taf. X.) Will man die Virulenz der gewonnenen Kulturen feststellen, so muss man den Tierversuch (subkutane Impfung von Meerschweinchen; cf. unten p. 588) anschliessen. (Was den sog. „Pseudodiphtheriebacillus“ angeht, vergl. unten p. 597.)

Nach M. Neisser¹ kann man den Diphtheriebacillus von anderen ähnlichen Bakterienarten (siehe über die letzteren den Schluss dieses Kapitels) durch eine bestimmte Methode der Färbung mit Sicherheit unterscheiden. Über den Wert der, 1897 bekannt gegebenen, Methode gehen die Ansichten der Autoren aus einander. Später (1903) hat M. Neisser sein Verfahren noch modifiziert; in dieser modifizierten Form gestaltet es sich folgendermassen:

Man hat zunächst Kulturen auf Loefflerschem, bei 100° C. erstarrtem, Serum (siehe oben) anzulegen; dieselben müssen bei Temperaturen zwischen 34 und 35° C. (nicht über 36°) gewachsen, mindestens 9, höchstens 24 Stunden alt sein. Die hergestellten Deckglasausstrichpräparate werden mit folgenden Farbflüssigkeiten behandelt:

Lösung A:	Methylenblaupulver ²	1,0
	Alkohol	20,0
	Dest. Wasser	1000,0
	Eisessig	50,0
Lösung B:	Krystallviolett ³	1,0
	Alkohol	10,0
	Dest. Wasser	300,0

Man mischt 2 Teile A mit 1 Teil B, färbt die Präparate darin etwa 1 Sekunde. Dann Abspülen mit Wasser; sofortige Nachfärbung mit Chrysoidin (1 g in 300 cem heissen Wassers gelöst und filtriert) etwa 3 Sekunden; dann Abspülen mit Wasser, Trocknen, Einschluss in Balsam.

In solchen Präparaten zeigt nach M. Neisser die Mehrzahl aller Diphtheriebacillenexemplare blaue Körnchen im braunen Bacillus (vergl. auch oben p. 126); in der Regel sind 2 Körnchen vorhanden, an jedem Ende eins; es kann auch bloss an dem einen Ende ein Körnchen vorhanden sein; auch 3 Körnchen kommen vor. Die Körnchen sind gewöhnlich nicht kreisrund, sondern leicht oval und, wenn an den Enden sitzend, von scheinbar grösserem Durchmesser als der Querdurchmesser des Bacillus. Die Bacillen selbst sind schlank und ziemlich lang.

¹ M. Neisser. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 448 ff.; Hyg. Rundschau. 1903. p. 705; Deutsche Ärzte-Zeitung. Januar 1905.

² Zu beziehen von Dr. G. Grübler & Co. in Leipzig.

³ Von den „Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning“ zu Höchst am Main.

Zur Diagnose genügt nicht das Vorhandensein der Körnchen; es ist vielmehr unbedingt erforderlich, dass man den Bacillus in seiner ganzen Länge und Form deutlich sieht.

Zur wirksamen Bekämpfung der Diphtherie (mit Hülfe von Isolierung der Erkrankten, Desinfektion etc.) ist es selbstverständlich vor Allem notwendig, dass man die einzelnen Fälle mit Sicherheit als Diphtheriefälle erkennt und sie von anderen, in den Symptomen ähnlichen Erkrankungen zu unterscheiden vermag. Diese Unterscheidung ist leicht mit Hülfe der oben besprochenen Kulturuntersuchung der in Betracht kommenden Krankheitsfälle zu bewerkstelligen; und es sind im Interesse der Allgemeinheit bereits in einer Reihe von grösseren Gemeinwesen Einrichtungen getroffen worden, solche Untersuchungen systematisch, bei jedem verdächtigen Falle, der einem Arzt begegnet, vornehmen zu können. Das Verfahren beruht in der Praxis darauf, dass der Arzt das Untersuchungsmaterial aus dem Rachen des Patienten auf passende Weise entnimmt und es dann — entweder direkt oder auch durch Vermittelung der Apotheken — der Untersuchungsstelle einsendet.¹

Der Diphtheriebacillus gehört zu den exquisit toxischen Bakterienarten (cf. oben p. 315). Er bildet — sowohl in künstlichen Kulturen (auf geeigneten Nährböden) wie im Körper des Diphtheriekranken — ein furchtbares spezifisches Gift. Diese Tatsache wurde zuerst (1888) von Roux und Yersin² und (ebenfalls 1888) unabhängig von diesen Autoren auch von Loeffler³ festgestellt. Über die Natur des Giftes ist noch wenig Sicheres bekannt. Ausserordentlich

¹ Über das in New York geübte Verfahren siehe Kolle (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 139). New York war die erste Stadt, die derartige systematische bakteriologische Untersuchungen diphtherieverdächtiger Fälle einführte. Über das in Königsberg i. Pr. in Anwendung kommende Verfahren siehe v. Esmarch (Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 7), sowie Dräer (Ebenda. 1896. p. 279). Über entsprechende Einrichtungen in Bremen hat Kurth (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 410) berichtet; betreffs Breslau siehe M. Neisser und Heymann (Klin. Jahrbuch Bd. 7. 1899), betreffs Frankfurt a. Main M. Neisser (Hyg. Rundschau. 1903. p. 705 ff.), betreffs des Kantons Zürich Glücksmann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 419 ff.), betreffs Petersburg Kresling (Referat: Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 557). Die Literatur über Diphtherie-Untersuchungsstationen siehe bei C. Fraenkel (21. Versammlung d. Deutschen Vereins f. öffentl. Ges.-Pfleger. Kiel. Sept. 1896. — Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Ges.-Pfleger. Bd. 29. 1897. p. 121), sowie bei M. Neisser und Heymann (l. c.).

² Roux et Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. p. 642 ff.

³ Loeffler. Deutsche med. Wochenschr. 1890. p. 109.

wichtig ist die von Guinochet¹ festgestellte Tatsache, dass das spezifische Diphtheriegift auch bei der Kultivierung des Diphtheriebacillus in sterilisiertem Urin gebildet wird, und dass die resultierende giftige Kulturflüssigkeit keinerlei Eiweissreaktion liefert. Das spezifische Diphtheriegift gehört hiernach nicht zu den Eiweisskörpern. (Der von Brieger und C. Fraenkel² aus Diphtheriebacillenkulturen dargestellte giftige Eiweisskörper, welcher in die Gruppe der von diesen Forschern entdeckten Toxalbumine [cf. oben p. 87] gehört, ist also mit dem spezifischen Diphtheriegift nicht identisch.)

Nährböden, in welchen der Diphtheriebacillus sein spezifisches Gift bilden soll, müssen zuckerfrei sein. Enthalten die Nährböden Zucker — und das ist ja bei unseren aus Fleischwasser hergestellten Nährböden meist ohne Weiteres der Fall; cf. oben p. 196 — so kommt unter dem Einflusse des Wachstums des Diphtheriebacillus zunächst Säurebildung zu Stande, und (im Falle der Bouillonkultur) ist die Kulturflüssigkeit dann zunächst ungiftig. Erst sekundär wird eine solche Kulturflüssigkeit alkalisch — die Verhältnisse sind hier die gleichen wie die entsprechenden beim Typhusbacillus; cf. oben p. 527 — und damit giftig. Die Wichtigkeit dieser Verhältnisse haben namentlich Spronck³ sowie Th. Smith⁴ betont. (Über die Methoden, die man einzuschlagen hat, um zuckerfreie Bouillon zu gewinnen, ist bereits oben, p. 197, gesprochen worden.) Bei Anwesenheit von Zucker im Nährboden scheint sich der Diphtheriebacillus — wie das auch Blumenthal⁵ annimmt — auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel zu beschränken. L. Martin⁶ empfiehlt zur Gewinnung giftiger Kulturen seine (bereits oben, p. 436 erwähnte) Bouillon; Säurebildung soll auf diesem Nährboden nicht eintreten.

Um übrigens sehr stark giftiges Material zu erzielen, legt Aronson⁷ Oberflächenkulturen des Diphtheriebacillus auf Nährbouillon an. Es bildet sich eine zarte, durchsichtige schleierartige Haut, welche auf der Nährflüssigkeit schwimmt.⁸ Ab und zu lösen sich Teile der Haut ab und sinken unter.

¹ Guinochet. Arch. de méd. exp. t. 4. 1892. p. 494.

² Brieger und C. Fraenkel. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 11, 12.

³ Spronck. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 762.

⁴ Th. Smith. Med. Record. 1896. May 9. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. p. 320.

⁵ Blumenthal. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 382.

⁶ L. Martin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 35.

⁷ Aronson. Berl. klin. Wochenschr. 1894. p. 426.

⁸ Nach Madsen (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 165) tritt üppige Häutchenbildung auf der Bouillonkultur nur im alkalischen Stadium auf.

Das Diphtheriegift ist ein ausserordentlich veränderlicher Körper; ein längere Zeit haltbares, in seiner Stärke dauernd konstantes Gift lässt sich nicht herstellen (vergl. oben p. 354). Durch bestimmte Zusätze, z. B. durch das von Ehrlich¹ zu diesem Zwecke verwandte Toluol, lassen sich Diphtheriegiftlösungen zwar einigermaßen konservieren; aber eine Konstanterhaltung des Giftwertes solcher Lösungen gelingt auch hierdurch nicht. (Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei dem Tetanusgift; cf. oben p. 426.) Über die Natur der in Diphtheriegiftlösungen eintretenden Veränderungen siehe Näheres oben p. 356. Bezüglich der Konstitution des Diphtheriegiftes sei im Übrigen auf die Arbeiten von Ehrlich² verwiesen.

Brieger und Boer³ haben gefunden, dass man durch Versetzen von giftiger Diphtheriebouillonkultur mit Zinkchlorid das Diphtheriegift quantitativ ausfällen kann. Eine Reindarstellung des Giftes ist den Autoren nicht gelungen (vergl. auch oben p. 426 die entsprechenden Verhältnisse beim Tetanusgift). Unter der Bezeichnung „Diphtherie-Normalgift“ versteht Behring⁴ eine solche Giftlösung, welche in 1 cem die tödliche Minimaldosis für 100 Meerschweinchen von je 250 g Körpergewicht enthält (vergl. die weiter unten folgenden Ausführungen über die Wirkung des Diphtheriegiftes auf Tiere). Nach Ermittlungen von H. Kossel⁵ zeigen sich die Bakterienleiber des Diphtheriebacillus an sich, wenn man sie von der anhaftenden giftigen Kulturflüssigkeit sorgfältig befreit (ausgewaschen) hat, nur sehr wenig giftig; Das von dem Diphtheriebacillus bei seinem Wachstum gebildete Gift scheint sofort in die Kulturflüssigkeit hineinzugehen.

Die schweren Allgemeinsymptome, welche bei der diphtherischen Erkrankung des Menschen auftreten, sind auf die Wirkung des — an der Infektions- resp. der Vermehrungsstelle der Diphtheriebacillen (cf. oben p. 578) gebildeten und von dort aus in den Körper hineingelangenden — spezifischen Diphtheriegiftes zu beziehen.

Bei der Verbreitung der Diphtherie unter den Menschen spielt die individuelle Disposition allem Anscheine nach eine erhebliche Rolle (Flügge⁶); vergl. oben p. 579, Anm. 2.

¹ P. Ehrlich. cf. R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 210.

² Ehrlich. Vergl. vor Allem Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 597 ff.; Berl. klin. Wochenschr. 1903. p. 793 ff., p. 850.

³ Brieger und Boer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896; ferner Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 49.

⁴ Behring. Fortschr. d. Med. 1897. p. 8.

⁵ H. Kossel. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. No. 25.

⁶ Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 409.

Das Diphtheriegift resp. gifthaltige Kulturen der Diphtheriebacillen wirken auch auf eine grosse Reihe von Tieren in spezifischer Weise. Meerschweinchen, welche ganz besonders empfänglich sind, sterben nach subkutaner Einverleibung kleiner Mengen (je nach dem Giftwert der vorliegenden Kulturflüssigkeit sind verschiedene Dosen notwendig, um den Tod herbeizuführen) innerhalb 24—72—96 Stunden bis 1—2 $\frac{1}{2}$ Wochen.¹ Sie zeigen einen für die Diphtherieintoxikation ganz charakteristischen Sektionsbefund², nämlich Schwartenbildung an der Infektionsstelle (nur bei sehr schnell verlaufender Krankheit findet sich statt der Schwartenbildung Ödemflüssigkeit), Pleura- (zuweilen auch Perikardial-) transsudat, Blutüberfüllung der Bauchorgane und Vergrösserung und Rotfärbung der Nebennieren.³ Injiziert man Meerschweinchen einen Bruchteil, etwa $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{4}$ der tödlichen Giftdosis, so treten zunächst ausgedehnte Indurationen auf, die zu einer umfangreichen Nekrose der Haut und einer dieselbe umgebenden, weit ausgebreiteten Enthaarung führen (Ehrlich).⁴ (Über die Methode der Ausführung rein subkutaner Injektionen bei den Tieren vergl. oben p. 312.) Neben den Meerschweinchen sind Hammel sehr empfänglich für die Diphtherieintoxikation (Behring und Wernicke). Kaninchen, Tauben, Hühner sind weniger empfänglich als die genannten Species. Junge Hunde verhalten sich sehr empfänglich. Mäuse⁵ und Ratten sowie Rinder verhalten sich refraktär gegen die Diphtherieintoxikation.

Verimpft man virulente Kultur auf die Vagina von Meerschweinchen, so entsteht nekrotisierende Schleimhautentzündung.⁶ Auch

¹ cf. auch Aronson. Berl. klin. Wochenschr. 1893. No. 23—25; „Berliner Klinik“. Heft 63. 1893. p. 15.

² cf. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1890. p. 1145; Behring und Wernicke. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 17.

³ Rötung der Nebennieren wird auch nach Einführung andersartiger Schädlichkeiten beobachtet, z. B. nach Injektion von tierischem Organmaterial, von keimfreien Kulturfiltraten des Bact. coli u. s. w. (Brieger und Uhlenhuth. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 163 ff.)

⁴ Ehrlich. Klinisches Jahrbuch. Bd. 6. 1897. Sep.-Abdr. p. 24.

⁵ Nach V. Babes (Virch. Arch. Bd. 119. 1890. p. 468) sind junge weisse Mäuse für die (subkutane) Infektion mit Diphtheriebacillen ziemlich empfänglich. Nach Behring (v. Behring und Kitashima. Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 6) geben für die Diphtheriebacillen Mäuse einen günstigeren Nährboden ab als Meerschweinchen. Mäuse brauchen, für gleiches Körpergewicht berechnet, 10 000 Mal mehr Diphtheriegift zur Tötung als Meerschweinchen.

⁶ Nach Roux u. Martin (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 625) lässt sich durch leichte thermische Kauterisierung der Vaginalschleimhaut und folgende

auf der eröffneten Trachea von Meerschweinchen und Kaninchen entwickelt sich nach der Impfung ein diphtherischer Process (Brieger und C. Fraenkel).¹ Es kann da zu mächtigen, die ganze Wand der Trachea auskleidenden, bis hinab in die grossen Bronchien fortschreitenden Auflagerungen kommen², an die sich allgemeine Diphtherieintoxikation anschliesst. Sehr wichtig ist die ganz sicher konstatierte Tatsache (Roux und Yersin, Brieger und C. Fraenkel), dass sich bei längerer Krankheitsdauer bei den Versuchstieren häufig echte diphtherische Lähmungen entwickeln.

Henke³ hat eine kritische Würdigung der seinerzeit vorliegenden Versuche, bei Tieren durch den Loefflerschen Bacillus Diphtherie experimentell zu erzeugen, gegeben. Nach den sorgfältigen Untersuchungen des Autors, die sich namentlich auf die histologische Seite der Frage beziehen, ist eine Affektion, welche mit der menschlichen Diphtherie absolut identisch wäre, durch Verimpfung des Infektionsmaterials auf die Schleimhäute von Tieren nicht zu erzeugen.

Bei Kaninchen erhielten Morax und Elmassian⁴ durch wiederholte Einträufelung von Diphtheriegift auf die Conjunctiva (bei Ausschluss jeder Verletzung) lokale Veränderungen, welche 36—48 Stunden nach Beginn der Einträufelungen ihre Höhe erreichten und zu Pseudomembranbildung führten.⁵

Nach intraperitonealer Einverleibung solcher Dosen Diphtheriekultur, welche, subkutan injiziert, in 36 Stunden den Tod hervorriefen, sah E. Klein⁶ bei Meerschweinchen keine Infektion auftreten. In den Magen von Versuchstieren eingeführt entfaltet das Diphtheriegift schädliche Wirkungen nicht;⁷ vergl. auch p. 590, Anm. 6. Nach Roux und Borrel⁸ veranlasst Injektion des Diphtheriegiftes in das

Applikation virulenter Diphtheriekultur die Infektion von Meerschweinchen leicht bewirken. Die Tiere bekommen Pseudomembranen am Ort der primären Infektion und sterben nach 2—3 Tagen an allgemeiner Diphtherieintoxikation.

¹ Brieger und C. Fraenkel. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 11—12.

² cf. C. Fraenkel. Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 176.

³ Henke. Arb. a. d. path.-anat. Institut Tübingen. Bd. 2. 1898. p. 321 ff.

⁴ Morax et Elmassian. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 219.

⁵ Baumgarten (B.s Jahresber. 1898. p. 267) macht hierzu darauf aufmerksam, dass die Conjunctiva auf Reize sehr leicht mit fibrinöser Exsudation antwortet (Jequirity-Ophthalmie [cf. oben p. 365] etc.).

⁶ E. Klein. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 418.

⁷ cf. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 662.

⁸ Roux et Borrel. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 232.

Gehirn¹ bei Meerschweinchen innerhalb 12 Stunden Paralysen, denen bald der Tod folgt.

Oben (p. 340, 346 ff.) wurde bereits ausführlich erörtert, dass es gelingt diphtherieempfindliche Tiere künstlich gegen die spezifische Infektion resp. Intoxikation zu festigen. Der Erste, welcher über gelungene Diphtherieimmunisierung berichtet hat, war Ferrán² (April 1890). In demselben Jahre publicierten auch C. Fraenkel³ sowie Behring⁴ eine Reihe von Methoden, mit Hilfe deren Versuchstiere gegen Diphtherie immunisiert werden können. Weitere Methoden der künstlichen Diphtherieimmunisierung von Tieren sind von Behring und Wernicke 1891⁵ und 1892⁶, von Brieger, Kitasato und

¹ Über Wirkung des Diphtheriegiftes (sowie des Diphtheriebacillus) bei direkter Applikation in das Gehirn und Rückenmark (bei Kaninchen) siehe auch Caporali (Ann. d'ig. speriment. 1900. p. 260 ff.).

² Nota sobre la vacunación contra el envenenamiento diftérico agudo experimental. Barcelona 1890. (Citirt nach C. Fraenkel. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 984.)

³ C. Fraenkel. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 49. — Es gelang Meerschweinchen dadurch zu immunisieren, dass den Tieren 1 Stunde lang auf 65—70° C. erhitzte, 3 Wochen alte Diphtheriebouillonkulturen subkutan injiziert wurden.

⁴ Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1890. No. 50. — Die von Behring publicierten Methoden waren 1) die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit jodtrichloridbehandelten Diphtheriebouillonkulturen, 2) die Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Körpersäften diphtheriekranker und diphtherieverdorbener Tiere, 3) (unter Mitwirkung von Boer gefunden) die Heilung diphtherieinficiierter Meerschweinchen durch Lokalbehandlung mittels verschiedener chemischer Agentien, 4) die Vorbehandlung von Meerschweinchen und Kaninchen mit Wasserstoffsuperoxyd (was die Kaninchen angeht, unter Mitwirkung von Lübbert gefunden). (Vergl. über diese Methoden auch Behring, Die Geschichte der Diphtherie. Leipzig. G. Thieme. 1893. p. 152.)

⁵ Behring und Wernicke. 7. internat. Congr. f. Hyg. u. Demogr. London, August 1891. (Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 52): Vorbehandlung von Meerschweinchen mittels einer kombinierten Methode zum Zweck der Erreichung hoher Immunitätsgrade, bei welcher zuerst die Behandlung mit abgeschwächten Kulturen und hinterher mit in der Virulenz allmählich gesteigerten Kulturen resp. mit nicht abgeschwächtem Diphtheriegift vorgenommen wird.

⁶ Behring und Wernicke. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 15. — Die Autoren fanden, dass sich Kaninchen durch subkutane Impfung mit einem erhitzten diphtheriegifthaltigen Kalkniederschlag (aus Bouillonkulturen gewonnen nach der von Roux u. Yersin [Ann. de l'Inst. Pasteur. 1889. No. 6] angegebenen Methode) immunisieren lassen, ferner, dass durch Fütterung mit

Wassermann¹, ferner von Wernicke² 1892, von Aronson 1892³, 1893⁴ und 1894⁵, von Roux und Martin⁶ 1894 angegeben worden.

Man hat übrigens die Immunisierung gegen die Wirkung des Diphtheriegiftes und diejenige gegen die infektiöse Vermehrung der Diphtheriebacillen von einander zu trennen. Behring und

Diphtheriegift bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden Immunität hervorgerufen wird.

¹ Brieger, Kitasato und Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 164, 165. — Methode der Diphtherieimmunisierung der Meerschweinchen: Die Autoren züchteten virulente Diphtheriebacillen in einer Bouillon, welche aus Thymusextrakt hergestellt war. Sie erhitzen die Thymus-Diphtherie-Bouillon (welche sich bereits an sich erheblich weniger giftig erwies als gewöhnliche Diphtheriebouillon) 15 Minuten lang auf 65—70° C. und injizieren sie dann den Tieren intraperitoneal.

² Wernicke. Vortrag in der Deutschen Gesellsch. f. öffentl. Gesundheitspflege am 19. December 1892. (cf. Behring, Geschichte der Diphtherie. Leipzig. G. Thieme. 1893. p. 153): Verfahren, Hunde gegen Diphtherie zu immunisieren, welches darauf beruht, dass die Tiere mit steigenden Dosen eines nicht abgeschwächten Diphtheriegiftes und mit nicht abgeschwächten Diphtheriebouillonkulturen behandelt werden.

³ Aronson. Berl. med. Gesellsch. 21. Dec. 1892; Verhandl. Bd. 23. I. Teil. p. 281. — Dem Autor gelang es Hunde dadurch zu immunisieren, dass er sie subkutan mit allmählich steigenden Dosen wenig virulenter Kultur behandelte.

⁴ Aronson. Berl. med. Gesellsch. 31. Mai 1893; Berl. klin. Wochenschr. 1893. No. 25, 26. — Immunisierung von Tieren mit Hilfe von Kulturen, die durch Formaldehyd abgeschwächt sind.

⁵ Aronson. Berl. klin. Wochenschr. 1894. p. 425. — Methode der Diphtherieimmunisierung verschiedener Species grosser Tiere: Aronson injiziert den Tieren zunächst Bouillonkulturen, die kurz dauernder Erhitzung ausgesetzt wurden (zunächst kommen Kulturen zur Verwendung, die 1 Stunde auf 70° C., dann solche, die 1 Stunde auf 62° C. erhitzt sind). Nach Erreichung einer gewissen Widerstandsfähigkeit werden die Tiere mit Kulturen weiter behandelt, in denen durch Zusatz von 0,3% Trikresol die Bakterien abgetötet sind.

⁶ Roux et Martin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 612. — Die Autoren benutzen zur Diphtherieimmunisierung ihrer für die Heilserumgewinnung bestimmten Pferde Diphtheriegift, welches zunächst in mit Jodjodkaliumlösung versetztem Zustande den Tieren beigebracht wird. (Die Beeinflussung der Toxine mit Jod zum Zwecke der Immunisierung wurde zuerst von Roux und Vaillard bei dem Tetanus angewendet; cf. oben p. 427, Anm. 3.) Nach Erreichung eines gewissen Immunitätsgrades wird dann, in steigenden Dosen, unverändertes Diphtherietoxin zu den Injektionen genommen. (Das hier angewendete Princip der Immunitätssteigerung durch Einverleibung immer grösser werdender Mengen vollgiftigen Materials stammt von Ehrlich [cf. oben p. 350].)

Kitashima¹ machen darauf aufmerksam, dass Meerschweinchen, zu deren Immunisierung gegen das Gift es stets langwieriger und schwieriger Prozeduren bedarf, schon durch kleine Dosen Diphtheriegift gegen die bacilläre Infektion immunisiert werden können. Gleichzeitig mit dieser erhöhten Widerstandsfähigkeit gegen die Vermehrung der Bacillen kann eine erhöhte Empfindlichkeit gegen die Wirkung des Giftes (cf. oben p. 350) eintreten.

Die Tatsache, dass das Blut und speciell das Blutserum diphtherieimmunisierter Tiere die Fähigkeit besitzt, normale Individuen gegen die Diphtherieinfektion und -intoxikation zu schützen resp. von der entsprechenden Erkrankung zu heilen, ist bereits oben (p. 340 ff.) ausführlich besprochen worden. Zu erwähnen ist hier noch die von Wernicke² im Verein mit Behring (1893) festgestellte wichtige Tatsache, dass die in den Körpersäften diphtherieimmunisierter Tiere vorhandenen antitoxischen Stoffe, ohne Alteration zu erfahren, vom Verdauungskanal aufgenommen werden:³ Hunde, die mit dem Fleische diphtherieimmunisierter Schafe gefüttert wurden, erlangten dadurch eine gewisse Immunität.⁴

Die erste tatsächliche Feststellung der Möglichkeit der Heilung diphtherieerkrankter Versuchstiere durch Einverleibung des Serums diphtherieimmunisierter Individuen geschah (1891/92) durch Behring und Wernicke⁵ (cf. oben p. 347); den Autoren gelang es, künstlich mit Diphtherie infizierte und danach erkrankte Meerschweinchen mit dem Serum zu heilen. Handelte es sich bei der Diphtherie der Meerschweinchen von Behring und Wernicke um eine Krankheit, die durch subkutane Einverleibung des Diphtherievirus zu Stande gekommen war, so haben später Roux und Martin⁶ festgestellt, dass mit dem antitoxischen Diphtherieserum die Rettung auch solcher Tiere (Meerschweinchen und Kaninchen) gelingt.

¹ v. Behring und Kitashima. Berl. klin. Wochenschr. 1901. No. 6.

² Wernicke. Vortrag in der Physiol. Gesellsch. zu Berlin, 3. Februar 1893 (citirt nach dem Sep.-Abdr. aus den „Verhandlungen“). Siehe auch Wernicke, Arch. f. Hyg. Bd. 18. 1893.

³ Die Tatsache, dass Antitoxine überhaupt vom Darmkanal aus unverändert in den Körper resorbiert werden können, hat Ehrlich (bei seinen Versuchen über Ricinfestigkeit; cf. oben p. 363) entdeckt (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 183 ff.).

⁴ Die letztere liess sich dadurch steigern, dass zunächst alte, wenig virulente Diphtheriekulturen, schliesslich vollvirulente Kulturen den Tieren subkutan eingebracht wurden.

⁵ Behring und Wernicke. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892.

⁶ Roux et Martin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. No. 9. p. 624 ff.

bei denen künstlich primäre Schleimhautdiphtherie erzeugt wurde (cf. oben p. 588). Werden die vaginal oder tracheal inficierten und darauf erkrankten Tiere mit genügenden Quantitäten antitoxischen Diphtherieserums behandelt, so können sie hierdurch voller Genesung entgegengeführt werden. Bei Gelegenheit dieser Versuche haben Roux und Martin¹ auch festgestellt, dass die Krankheit, welche bei den Versuchstieren durch die Infektion von den Schleimhäuten aus mit einer Mischung von Diphtheriebacillen und Streptokokken hervorgerufen wird, schwerer durch das antitoxische Serum zu heilen ist als die allein durch Diphtheriebacillen verursachte.² Dieselbe Tatsache (allerdings nicht für die Infektion von den Schleimhäuten, sondern für die Infektion vom subkutanen Gewebe der Versuchstiere aus) wurde vor der Publikation von Roux und Martin bereits von Funck³ ermittelt.

Die ersten orientierenden Versuche über die Anwendung der „Serumtherapie“⁴ bei dem diphtherieerkrankten Menschen datieren aus den Jahren 1891 und 1892.⁵ Über die weitere Anwendung des „Diphtherieheilserums“ beim Menschen vergl. namentlich die Statistiken von H. Kossel⁶, Heubner⁷, Ehrlich, H. Kossel und Wassermann⁸, A. Baginsky⁹, von Roux, Martin und

¹ Roux et Martin. l. c. p. 631.

² Dass ein Gemisch von Diphtheriebacillen und Streptokokken auf die Versuchstiere viel perniciosöser wirkt als die Diphtheriebacillen allein, haben bereits früher Roux und Yersin (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890) festgestellt.

³ Funck. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 471 ff.

⁴ Bezüglich der für das Gebiet der Blutserumtherapie principiell wichtigen Facta siehe die oben (p. 337 ff.) gegebene Darstellung.

⁵ v. Bergmannsche Klinik in Berlin (cf. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 390); Henochsche Kinderstation in der Charité zu Berlin (cf. Berl. med. Gesellsch. 21. Dec. 1892. — Berl. klin. Wochenschr. 1893. p. 101); Heubnersche Universitätskinderklinik in Leipzig sowie Krankenabteilung des Instituts für Infektionskrankheiten zu Berlin (cf. Behring. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 389.)

⁶ H. Kossel. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 392 ff.; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894; „Die Behandlung der Diphtherie mit Behrings Heilserum.“ Berlin. S. Karger. 1894.

⁷ Heubner. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 331; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 38. 1894. p. 221 ff.

⁸ Ehrlich, H. Kossel und Wassermann. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 16.

⁹ cf. Katz. Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 29; A. Baginsky. Berl. med. Gesellsch. 25. Juli 1894. (Deutsche med. Wochenschr. 1894. Vereinsbeilage p. 77); A. Baginsky, „Die Serumtherapie der Diphtherie etc.“ Berlin 1895.

Chaillou¹, von Dieudonné², Slawyk³, Rauchfuss⁴, Biggs⁵, die zusammenfassende Darstellung von Behring⁶ über das Gebiet, ferner die Arbeiten von H. Kossel⁷, Wieland.⁸

In Deutschland wurde „Behrings Diphtherieheilmittel“ zuerst allein von den „Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning“ zu Höchst am Main hergestellt; diese Firma verkauft das für die Behandlung des erkrankten Menschen bestimmte Diphtherieheilsrum seit dem 1. August 1894. Dann haben auch die „Chemische Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering)“ zu Berlin (cf. oben p. 362), das „Serum-Laboratorium Ruete-Enoch“ zu Hamburg und die Firma E. Merck in Darmstadt die Herstellung des antitoxischen Diphtherieserums übernommen. In Preussen hat das Serum, ehe es dem Handel übergeben werden darf, eine Prüfung auf seine Wirksamkeit zu bestehen, die in dem „Kgl. Institut für experimentelle Therapie“ zu Frankfurt a. M. vorgenommen wird. Über den dort angewandten Prüfungsmodus siehe oben p. 354 ff. Ferner wird das Serum in Preussen (auf Grund des Erlasses des Kultusministers vom 26. Mai 1898) regelmässig bakteriologisch — auf etwaigen Gehalt an lebenden Bakterien — untersucht.⁹

Über die Tragweite des Wertes, welchen die durch Behring inaugurierte Blutserumtherapie der Diphtherie für die Menschheit besitzt, kann selbstverständlich nur durch sehr lange Erfahrung definitiv entschieden werden. Der segensreiche Einfluss der Behandlungsmethode aber dürfte durch die bisherige Erfahrung als erwiesen an-

¹ Roux, Martin et Chaillou. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. No. 9.

² Dieudonné, Ergebnisse der Sammelforschung über das Diphtherieheilsrum für die Zeit vom April 1895 bis März 1896. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 13. 1897. p. 254.

³ Slawyk. „Therapie der Gegenwart“ Decbr. 1899. (Statistik, betreffend die Erhebungen der Heubnerschen Kinderklinik in Berlin vom 1. Okt. 1890 bis 31. Decbr. 1898.)

⁴ Rauchfuss. Referat Centr. f. Bakt. Bd. 25. p. 156 (Ergebnisse einer Sammelforschung in Russland 1895—97).

⁵ Biggs. New York Med. News. vol. 75. 1899. p. 97 ff. (Erfahrungen in New York vom 1. Jan. 1895 bis 1. Jan. 1899.)

⁶ Behring. Vortrag auf d. 67. Vers. deutscher Naturforscher u. Ärzte. Lübeck. 1895. (Deutsche med. Wochenschr. 1895. No. 38.)

⁷ H. Kossel. Deutsche med. Wochenschr. 1896. p. 353, 1898. p. 229.

⁸ Wieland. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 57. 1903. p. 527 ff.

⁹ Der Erlass des Kultusministers vom 30. Nov. 1903 (cf. Zeitschr. f. Med.-Beamte. 1. Jan. 1904. Beilage) gibt bekannt, dass in dem Vierteljahr vom 1. Juli bis 30. Sept. 1903 zum ersten Mal sämtliche Proben völlig keimfrei befunden wurden.

zusehen sein. Aus der Statistik¹ geht hervor, dass die Diphtheriemortalität durch die Verwendung des Heilserums² herabgedrückt wird.³

Was die gelegentlich zu beobachtenden ungünstigen Nebenwirkungen des Serums angeht, so steht fest, dass häufig eine Reihe von Tagen nach den Seruminjektionen sich urticariaähnlicher Hautausschlag einstellt; diese Erscheinung hat, wie aus Untersuchungen von Behring⁴ hervorgeht, mit dem Antitoxin selbst nicht das Mindeste zu tun; sie beruht auf dem Gehalt des benutzten Serums an „irritierenden Stoffen“ (sog. „Aeria“), von denen Behring angibt, dass sich ihre Eliminierung ermöglichen lässt.⁵ Nach H. Kossel⁶ kommt bezüglich der Eventualität des Auftretens der Urticaria wahrscheinlich auch die Tierart in Frage, von welcher das Serum stammt: Hammelserum ruft z. B. häufiger Urticaria hervor als Ziegen- und Kuhserum. Ausser der Urticaria kommen aber auch schwerere Affektionen nach Anwendung des Serums zur Beobachtung (polymorphe Erytheme, mit Fieber und Gelenkaffektionen verbunden).⁷ Dauernde Schädigung durch diese Zufälle scheint sehr selten beobachtet zu sein.⁸

In einer grösseren Reihe von Fällen hat man die bei Gelegenheit von Diphtherieepidemien der Infektion ausgesetzten Kinder prophy-

¹ Vergl. auch meine zusammenfassende historische Übersicht über die Blutserumtherapie gegen Diphtherie in der „Hyg. Rundschau“. 1895. No. 1—3.

² Was die Verwendung des Heilserums angeht, so ist eine Bemerkung von E. Wernicke (Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 4. 1904. p. 1077) wichtig: „Zu bemerken ist, dass das Serum viel zu teuer ist, indem 1000 Immunisierungs-Einheiten, die einfache Heildosis, noch Mk. 3,50 kosten, während sie mit 35 Pfg. hergestellt werden könnten.“

³ Diese Ansicht wird allerdings nicht ausnahmslos geteilt. So ist z. B. A. Gottstein (Therap. Monatsh. Decbr. 1901) der Ansicht, dass das seit 1894 in den grossen Städten Deutschlands zu beobachtende Absinken der Diphtheriesterblichkeit auf die periodisch wiederkehrende und seit der genannten Zeit eingetretene Abnahme der Diphtheriemorbidität zu beziehen sei.

⁴ Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion. Leipzig. G. Thieme. 1894. p. 237, 238.

⁵ Nach Béclère, Chambon und Ménard (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 578) sowie Spronck (ebenda. 1898. p. 697) scheint es, dass sich das Diphtherieheilserum durch etwa $1\frac{3}{4}$ Stunden lange Erhitzung auf 58° C. resp. durch 20 Min. lange auf 59—59,5° C. seiner schädlichen Nebenwirkungen berauben lässt.

⁶ H. Kossel. Deutsche med. Wochenschr. 1894. No. 51.

⁷ Über die Serumexantheme orientiert die Arbeit von v. Rittershain (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 55. 1902. p. 542 ff.).

⁸ Vergl. z. B. den Fall von Gerlach. Therap. Monatsh. 17. Jahrg. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. 1904. p. 52.

laktisch mit Diphtherieheilserum behandelt. Die Erfahrungen über den Erfolg lauten günstig. Der durch die Seruminjektion hervorbrachte Schutz dauert allerdings nur verhältnismässig kurze Zeit an (vgl. auch oben p. 365). Slawyk¹ gibt ihn zu 21 Tagen an, Netter² zu etwa 4 Wochen; siehe ferner hierüber die Mitteilungen von Landwehr³, H. Neumann⁴, de Torday⁵, Aaser⁶, Wesener.⁷

Zur lokalen Behandlung der Diphtherie hat Loeffler⁸ ein Gemisch empfohlen, bestehend aus Alkohol 60 Vol., Toluol 36 Vol., Ligu. ferri sesquichlor. 4 Vol., dessen therapeutisches Vermögen auf der energischen Wirkung in die Tiefe und auf seiner ausserordentlich stark wasserentziehenden Eigenschaft, welche den wirksamen Substanzen das Eindringen in die Tiefe gestattet, beruht.

So wie sich bei Versuchstieren, die eine Diphtherieerkrankung überstanden haben, immunisierende Substanzen im Blute finden, so ist dies auch beim Menschen der Fall. Der erste derartige Nachweis stammt von Klemensiewicz und Escherich⁹: die Autoren fanden, dass das Blutserum von Diphtherierekonvaleszenten meerschweinchen-immunisierende Eigenschaften besitzt. Nach den Ermittlungen von Abel¹⁰ finden sich diese Eigenschaften nicht unmittelbar nach dem Überstehen der Diphtherie, sondern erst eine Reihe von Tagen (8—11) später; sie verschwinden auch bald wieder. Wichtig ist die sicher konstatierte Tatsache (Abel¹¹, Wassermann¹², Escherich und

¹ Slawyk. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 85 (Erfahrungen der Heubnerschen Kinderklinik in Berlin).

² Netter. Internat. Congr. f. Hyg. u. Demogr. Brüssel. Sept. 1903. Sep.-Abdr. p. 27ff.

³ Landwehr. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Therap. Beil. p. 9.

⁴ H. Neumann. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 652ff.

⁵ de Torday. Internat. Congr. f. Hyg. u. Demogr. Brüssel. Sept. 1903. Sep.-Abdr. (Erfahrungen aus Ungarn).

⁶ Aaser. Ebenda. Sep.-Abdr. p. 14 (Erfahrungen aus Norwegen).

⁷ F. Wesener. Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 541.

⁸ Loeffler. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 802.

⁹ Klemensiewicz und Escherich. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. No. 5/6.

¹⁰ Abel. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 902.

¹¹ Abel. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 936.

¹² Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 415.

Orlowski¹⁾, dass auch Individuen (namentlich Erwachsene), die nie eine Diphtherieerkrankung durchgemacht haben, diphtherieimmunisierende Substanzen in ihrem Blute haben können, während andere derartige Individuen keine Spur solcher Substanzen aufweisen. Dass jedoch das Überstehen einer Diphtherieerkrankung beim Menschen solche schützenden Substanzen im Blute entstehen lässt, ist durch Escherich²⁾ direkt nachgewiesen worden.

Mit der Frage der Agglutination des Diphtheriebacillus und der eventuellen diagnostischen Verwendbarkeit der Agglutinationsreaktion (cf. oben p. 371 ff.) bei Diphtherie hat sich zuerst (1897) Nicolas³⁾ beschäftigt. Über das Gebiet orientieren weiter die aus dem Ehrlich'schen Institut hervorgegangenen Arbeiten von Lubowski⁴⁾ und von Lipstein.⁵⁾

In der Mund- und Rachenhöhle findet sich nicht ganz selten⁶⁾ ein dem Loeffler'schen Diphtheriebacillus morphologisch und in der Kultur sehr ähnlicher, aber (für Versuchstiere) nicht virulenter Bacillus, der „Pseudodiphtheriebacillus“. Derselbe wurde zuerst von Loeffler⁷⁾ gesehen, dann auch von v. Hofmann⁸⁾ studiert. Der „Pseudodiphtheriebacillus“ bildet etwas kürzere und dickere Formen und gedeiht auf den Nährböden etwas üppiger als der echte Diphtheriebacillus. Nach Gram färbt er sich wie dieser. (Über beobachtete „Zweigung“ bei dem Pseudodiphtheriebacillus siehe vorn p. 25.) Der Pseudodiphtheriebacillus lässt sich dadurch von dem echten Diphtheriebacillus unterscheiden, dass er, in alkalischer Bouillon gezüchtet, die Reaktion derselben unverändert lässt. Der echte Diphtheriebacillus hingegen macht die ursprünglich leicht alkalische Bouillon

¹⁾ Escherich und Orlowski. Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 401.

²⁾ Escherich. Ebenda Anmerkung.

³⁾ Nicolas. Semaine méd. 1897. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 21. p. 483.

⁴⁾ Lubowski. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 92 ff.

⁵⁾ Lipstein. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 821 ff.; Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 421 ff.

⁶⁾ R. O. Neumann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 52) findet in jeder gesunden und kranken Nase Pseudodiphtheriebacillen, Hasslauer (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1902. p. 49) findet sie in 38% der Fälle bei kranken, in 13% bei gesunden Nasen; Graham-Smith (Journ. of hyg. 1904. p. 317) findet sie in der Mundhöhle von Kindern der ärmeren Klassen gewöhnlich, bei Erwachsenen derselben Klassen nicht so häufig.

⁷⁾ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 4.

⁸⁾ v. Hofmann. Tagebl. d. 60. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Wiesbaden 1887. p. 119—120; Wien. klin. Wochenschr. 1888. No. 3 und 4.

zunächst sauer (dass dazu ein gewisser Zuckergehalt der Bouillon gehört, ist oben, p. 586, auseinandergesetzt worden); später, oft allerdings erst nach Monaten¹, wird die Reaktion wieder alkalisch (vergl. ebenfalls oben p. 586). Über die M. Neissersche Methode der Unterscheidung des Diphtheriebacillus von ähnlichen Bakterienarten durch die Färbung siehe oben p. 584.

Wir haben im Vorstehenden von einem Pseudodiphtheriebacillus gesprochen. Es darf jedoch nicht verschwiegen werden, dass jedenfalls eine Reihe von Arten sich unter dem Begriffe „Pseudodiphtheriebacillus“ verbergen. Allerdings wird von den verschiedenen Autoren der genannte Begriff ganz verschieden weit gefasst. So rechnet Kurth², ebenso Gromakowsky³, Stäbchen zu den Pseudodiphtheriebacillen, welche, wie der echte Diphtheriebacillus, Traubenzucker unter Säurebildung zerlegen; de Simoni⁴ rechnet nach Gram sich entfärbende (cf. p. 597) Bacillen hierher. Auch über das Verhältnis der Pseudodiphtheriebacillen zum Diphtheriebacillus gehen die Meinungen der Autoren aus einander. Nicht unmöglich ist es, dass — der Meinung von Roux und Yersin⁵ entsprechend — die Pseudodiphtheriebacillen nur nicht-pathogene Varietäten des echten Diphtheriebacillus darstellen. Dieser Ansicht hat auch Behring⁶ Ausdruck gegeben. Spronck⁷ dagegen ist zu anderen Ergebnissen gelangt. Er konstatierte zunächst, dass manche Stämme von Pseudodiphtheriebacillen sich nicht ganz indifferent dem Tierkörper gegenüber zeigen, sondern dass nach subkutaner Einverleibung bei Meeresschweinchen Ödem und vorübergehende Allgemeinerscheinungen entstehen können, und er fand weiter, dass das Diphtherieheilserum keine schützenden Eigenschaften diesen Affektionen gegenüber entfaltet. Daraus schliesst Spronck auf eine spezifische Verschiedenheit der Pseudodiphtherie- von den Diphtheriebacillen. Durch C. Fraenkel⁸ wurden diese Spronckschen Ermittlungen bestätigt. Besonderes Interesse beansprucht eine Mitteilung von E. Neisser und Kahnert⁹, welche 5 Fälle einer eigenartigen Halserkrankung beobachteten; in allen fanden sich Bacillen mit sämtlichen morphologischen und kultu-

¹ Escherich. Berl. klin. Wochenschr. 1893. p. 520.

² Kurth. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 429.

³ Gromakowsky. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 142.

⁴ de Simoni. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 764.

⁵ Roux et Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890. p. 413, 414.

⁶ Behring, Geschichte der Diphtherie. Leipzig. G. Thieme. 1893. p. 82.

⁷ Spronck. Deutsche med. Wochenschr. 1896. p. 571.

⁸ C. Fraenkel. Hyg. Rundschau. 1896. p. 977.

⁹ E. Neisser und Kahnert. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 525 ff.

rellen Charakteren des Diphtheriebacillus; aber nur in 3 von den Fällen hatten die Stämme pathogene Eigenschaften; in den übrigen beiden waren die gewonnenen Kulturen selbst in grössten Dosen für Meer-schweinchen avirulent.¹ — Bezüglich der Literatur über Pseudodiphtheriebacillen siehe Prochaska.²

Zu den „Pseudodiphtheriebacillen“ wird auch der sog. „Xerosebacillus“ gerechnet, welcher bei der Xerosis der Conjunctiva auf der erkrankten Schleimhaut angetroffen wird. Über die ersten hierhergehörigen Bakterienbefunde vergl. das historische Referat von Schläpke.³ Weitere Untersuchungen⁴ haben es wahrscheinlich gemacht, dass sich der sog. „Xerosebacillus“ auch im normalen Conjunctivalsack sehr häufig vorfindet. Der Bacillus färbt sich nach der Gramschen Methode⁵ (cf. oben p. 171 ff.).

19. Bakterien bei ulceröser Angina, ulceröser Stomatitis, Hospitalbrand u. s. w.

Im Jahre 1894 veröffentlichte Plaut⁶ mehrere Fälle von nicht diphtherischer Angina, welche durch plötzlichen Beginn, starken Fötor, schweres Krankheitsbild mit hohem Fieber, schmierigen, zähen Belag und auffallend schnelles Verschwinden aller Symptome ausgezeichnet waren. Die mikroskopische Untersuchung des Belages ergab, dass er „aus weiter nichts als aus Millerschen Spirochaeten und Millerschen Bacillen“ bestand.⁷

1895/96 hat dann Vincent⁸ in Algier eine grosse Reihe von Fällen von Hospitalbrand beobachtet, welche arabische Träger betrafen, die die Expedition nach Madagaskar begleitet hatten und von dort zurückgekehrt waren. In Ausstrichpräparaten der pseudomembra-

¹ Vergl. hierüber Lubowski. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 88 ff. (Arbeit aus dem Ehrlichschen Institut).

² Prochaska. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 394, 395.

³ Schläpke. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. p. 177.

⁴ Vergl. z. B. Schanz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 441; Graham-Smith, Journ. of hyg. 1904. p. 317.

⁵ Siehe M. Neisser. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 463.

⁶ H. C. Plaut. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 922, 923.

⁷ Eine genauere Bezeichnung findet sich nicht. — Bemerken will ich hier, dass W. D. Miller 1884 (Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 781) angibt: „Führt man mit einem spitzen Instrument unter den Rand des geröteten Zahnfleisches, so bekommt man stets ein Material, welches an krummen Bacillen und Spirochaeten nichts zu wünschen übrig lässt.“

⁸ H. Vincent. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 488 ff.

nösen Auflagerungen der brandigen Geschwüre, ebenso wie in Schnitten des erkrankten Gewebes fand Vincent in mehr oder weniger grossen Mengen einen meist gerade gestreckten, hier und da auch leicht gekrümmten, schlanken Bacillus von etwa 1μ Dicke und verschiedener Länge; die Enden der Einzelindividuen waren bisweilen dünner als das Mittelstück. Nach der Gramschen Methode (cf. oben p. 171 ff.) färbte sich der Bacillus nicht. In den Ausstrichpräparaten fand sich mit ihm zusammen in der Mehrzahl der Fälle ein sehr feines, Farbstoffe schlecht annehmendes, nach Gram sich nicht färbendes Spirillum. Dasselbe fand sich auch in den oberen Schichten des erkrankten Gewebes (nicht in der Tiefe; hier war der Bacillus allein vorhanden), wenn auch hier nicht so häufig wie auf der Oberfläche. Weder der Bacillus noch das Spirillum liessen sich künstlich züchten. Übertragungsversuche auf Tiere hatten nur unter besonderen, begünstigenden Nebenumständen einen gewissen Erfolg. Vincent sieht den Bacillus für den spezifischen Mikroorganismus des Hospitalbrandes an, während er dem Spirillum eine die Infektion begünstigende Rolle zuschreibt.

Den von Vincent beschriebenen Bacillus fand Coyon¹ wenige Monate später bei einem Falle von Hospitalbrand wieder.

1898 hat dann Bernheim² über einen dem Vincentschen ähnlichen Bakterienbefund bei Stomatitis ulcerosa berichtet und ihn photographisch festgelegt. Auch hier handelt es sich um Bacillen und Spirochaeten. Die Bacillen haben nach der Schilderung des Autors in Form und Lagerung Ähnlichkeit mit dem Diphtheriebacillus. Sie sind meist an beiden Enden zugespitzt, häufig gekrümmt, gern zu zweien zusammenhängend angeordnet. Die Spirochaete wird als ständiger Begleiter dieser Bacillen angesprochen; sie ist lebhaft eigenbeweglich; die Bacillen besitzen nach dem Autor eine träge und wackelnde Bewegung. Frische Geschwüre zeigen die beiden Mikroorganismenarten allein, ohne fremde Beimengungen; das mikroskopische Bild bekommt dadurch etwas Typisches. Die künstliche Züchtung der Bakterien gelang auch Bernheim nicht. Ob sie als die Erreger der Affektion anzusehen sind, wird von Bernheim unentschieden gelassen. — Der Bernheimsche Befund wurde bald durch Abel³ bestätigt, welcher bei Stomatitis und Angina ulcerosa die genannten Mikroorganismenformen wiederfand. Die künstliche Züchtung der Bacillen

¹ Coyon. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 660 ff.

² J. Bernheim. Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. 1898. p. 177 ff.

³ R. Abel. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 1 ff.

gelang Abel in einem seiner Fälle auf Blutserum; jedoch wuchsen die Organismen nicht in Reinkultur, sondern nur in Mischkultur mit Diplokokken: über die zweite Generation hinaus gelang die Züchtung nicht. — Auch Vincent¹ fand bei „Angine diphtéroïde“ die Bacillen („Bacilles fusiformes“) und die Spirillen. Die Bacillen werden hier als unbeweglich bezeichnet, ihre Länge auf gewöhnlich 10—12 μ angegeben; kurze Formen sind 6—8 μ lang. Die Bacillen erscheinen oft von unregelmässigen Vakuolen wie durchlöchert.²

Mit der vorstehend besprochenen „Spirochaetenbacillen-angina“ („Angina Vincenti s. diphtheroides“, „Angina ulceroso-membranacea“, „Plautsche Angina“) bezw. den geschilderten Bakterien haben sich weiterhin eine grössere Reihe von Autoren beschäftigt. J. Seitz³, welcher die genannte Bakterienkombination (Bacillen und Spirillen) bei mannichfachen Affektionen der Mundhöhle, besonders reichlich auch in alten käsigen Pfröpfen aus den Mandeln fand, gibt dem Bacillus nach seiner Gestalt den Namen „Bacillus hastilis“;⁴ in Bouillon sowie im Kondenswasser von Serumröhrchen (cf. oben p. 203) beobachtete er eine Anreicherung des eingepfachten Materials an den Bacillen mit Entwicklung von Gestank; er nennt deshalb die Bacillen auch „Stinkgasspiesse“. Uffenheimer⁵ fand in sterilem menschlichen Speichel einen Nährboden zur Anreicherung des Untersuchungsmaterials an den Bacillen. Er findet für die Vermehrung des Bacillus charakteristisch das Auftreten büschel- bezw. sternförmiger Zusammenlagerungen. Rodella⁶ hat bei der Untersuchung von mehr als 2000 Fällen von Angina in etwa einem Drittel von ihnen die Vincent-Bernheimschen Stäbchen mikroskopisch nachzuweisen vermocht. Silberschmidt⁷ sah die Stäbchen und Spirillen (neben Kokken) in dem Eiter bei einem tödlichen Falle von stinkender nekrotischer Phlegmone des Oberschenkels.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Literatur, betreffend die „fusiformen Bacillen“, hat Beitzke⁸ gegeben. — Ein abschliessendes Urteil über die pathogene Bedeutung dieser Gebilde dürfte heute noch nicht möglich sein.

¹ Vincent. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 609 ff.

² Vergl. auch Vincent. Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 1288.

³ J. Seitz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 47 ff.

⁴ Von hasta = Wurfspiess.

⁵ Uffenheimer. Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 1254.

⁶ Rodella. 1903. (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. p. 542.)

⁷ Silberschmidt. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 159 ff.

⁸ Beitzke. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 35. 1904. p. 1 ff.

20. Der Bacillus der Mäuseseppticaemie und der Bacillus des Schweinerotlaufs.

Die Mäuseseppticaemie ist eine experimentelle Infektionskrankheit, welche R. Koch bei seinen „Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten“¹ entdeckte. Haus- und weisse Mäuse, denen faulendes Blut, faulendes Fleischinfus subkutan eingebracht wurde, gingen an einer Septicaemie zu Grunde. Die inneren Organe zeigten sich makroskopisch im Allgemeinen unverändert: nur bestand beträchtliche Milzschwellung. Die Krankheit liess sich von einer Maus auf die andere durch kutane Impfung mit den geringsten Mengen von Blut der gestorbenen Tiere übertragen.

Überall im Blut fand Koch sehr kleine Stäbchen, 0,8—1,0 μ lang, 0,1—0,2 μ dick. Dieselben liegen fast stets einzeln, d. h. nicht zu Fadenverbänden vereinigt; sie finden sich häufig (und zwar meist in ausserordentlicher Anzahl bei einander) in Zellen eingeschlossen; vergl. das Photogramm Fig. 71, Taf. XII.

Ob die Stäbchen Eigenbewegung haben, erscheint noch zweifelhaft.

Der Bacillus der Mäuseseppticaemie (*Bac. murisepticus*) lässt sich sowohl bei Zimmer- wie bei Brüttemperatur künstlich züchten. Er zeigt ein ganz charakteristisches Wachstum in der Nährgelatine. Auf Platten erscheinen im Verlaufe einiger Tage hellgraue, durchscheinende, nebel-, schleier-, wolkenartige runde Flecken. In der Gelatinestichkultur beobachtet man um den Impfstich herum die Ausbildung horizontal gestellter, schichtweise über einander liegender wolkiger Trübungen (siehe Taf. XII, Fig. 72). Die Gelatine wird ganz langsam verflüssigt, und dementsprechend (cf. p. 227) kommen sowohl auf den Gelatineplatten wie in den Stichkulturen Verdunstungserscheinungen des Nährbodens, dellenartige resp. tulpenförmige Einziehungen der Gelatine, zu Stande.

Auf der Agaroberfläche bildet der Bacillus äusserst zarte, kaum sichtbare, in feinsten Tröpfchen angeordnete Überzüge; in Nährbouillon ruft er eine ganz schwache Trübung hervor. Indol wird dabei nicht gebildet (Th. Smith²).

Auf Kartoffeln wächst der Bacillus nicht.

Milch wird durch das Wachstum des Bacillus makroskopisch

¹ Leipzig. 1878. p. 40—45.

² Th. Smith. Journ. of exper. med. vol. 2. 1897. p. 546.

nicht verändert; in Traubenzuckerbouillon entsteht keine Gärung.¹

Im hängenden Tropfen bei Brüttemperatur wächst der Bacillus nicht (wie man das sonst bei Bacillen häufig sieht) zu langen Fäden aus, sondern vermehrt sich zu dichten Haufen. Koch gibt an, in einigen Fällen Sporenbildung beobachtet zu haben.

Haus- und weisse Mäuse sind für die Infektion sehr empfänglich; sie sterben 40—60—80 Stunden nach der Impfung. Man findet sie, was für die Krankheit ganz specifisch ist, nach dem Tode in sitzender Stellung mit stark gekrümmtem Rücken. Feldmäuse sind vollständig immun, ebenso Hühner und Meerschweinchen. Bei Kaninchen entsteht nach subkutaner Impfung am Ohr ein florides Erysipel² (cf. unten p. 604).

Nach M. Martin³ sind Eidechsen für die Infektion empfänglich, namentlich wenn sie bei höherer Temperatur (am besten c. 29 ° C.) gehalten werden.

Der Mäusesepticaemiebacillus färbt sich leicht mit wässerigen Farblösungen; ebenso färbt er sich auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.).

Auf Taf. XII, Fig. 71, ist ein Ausstrichpräparat von dem Lebersaft einer an Mäusesepticaemie verendeten Maus bei 1000facher Vergrößerung dargestellt.

Oben sagten wir, dass die Mäusesepticaemie eine experimentelle Infektionskrankheit sei. Loeffler⁴ hat den Mäusesepticaemiebacillus gelegentlich auch als spontanen Erreger einer epizootischen Erkrankung unter weissen Mäusen beobachtet, die in Gefangenschaft gehalten wurden. Bei dieser Epizootie wurde die Krankheit höchst wahrscheinlich durch Aufnahme des Erregers in den Digestionstraktus übertragen.

Dem Mäusesepticaemiebacillus in seinem gesamten Verhalten höchst ähnlich, vielleicht mit ihm identisch, ist der Bacillus des Schweinerotlaufs (*Bac. rhusiopathiae suis*).⁵

¹ Nach Moore; cf. das Referat von Th. Smith (Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 732).

² Über das Vorgehen bei der Inficierung der Tiere vergl. Koelzer (Med. Verein Greifswald 1898; Or.-Ber. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. p. 692).

³ M. Martin. Diss. Heidelberg. 1904. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 36. p. 128.

⁴ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 130.

⁵ Der Name stammt von Kitt (Bakterienkunde etc. 2. Aufl. Wien. 1893. p. 284).

Der Schweinerotlauf (*rouget des pores, mal rouge*) ist eine, besonders unter den edleren Schweinerassen in den ersten Lebensjahren epizootisch auftretende, unter dem Bilde einer Septicaemie verlaufende schwere Infektionskrankheit. Den veranlassenden Bacillus fand zuerst Loeffler¹ (1882) in dem Blute und den Organen der Tiere. Er züchtete bereits 1882 diesen Bacillus rein und erkannte seine Pathogenität für Mäuse und Kaninchen. Er fand damals auch, dass Kaninchen durch einmaliges Überstehen der Infektion immun werden gegen eine neue Infektion. Schweine zu infizieren gelang Loeffler nicht; wie sich nämlich später herausgestellt hat, sind die gemeinen Landrassen so gut wie unempfindlich für die Krankheit. Namentlich durch Schütz² ist dann der Schweinerotlauf genauer studiert und seine Ätiologie sicher festgestellt worden.

Schütz hält die Identität der Erreger der Kochschen Mäuse-septicaemie und des Schweinerotlaufs für wahrscheinlich. Durch Kitt³ ist festgestellt, dass auch insofern eine Übereinstimmung besteht, als der Rotlaufbacillus, wie der Mäuse-septicaemiebacillus, zwar für Haus- und weisse Mäuse, nicht aber für Feldmäuse pathogen ist.

Nach Jensen⁴ tritt der Schweinerotlauf (bei Schweinen) in folgenden verschiedenen (sämtlich durch den spezifischen Bacillus veranlassten) wohlcharakterisierten Formen auf (zwischen denen jedoch ab und zu Übergangsformen vorkommen): 1) „Rouget blanc“; seltenere, schnell verlaufende, ohne Rotfärbung der Haut einhergehende Form, 2) Rotlauf im engeren Sinne, 3) diffuse nekrotisierende Hautentzündung (trockener Hautbrand), 4) Nesselfieber, Urticaria (dänisch Knuderosen = Knotenrotlauf), 5) Endocarditis verrucosa bacillosa. Nach Lorenz⁵ bezeichnet — abweichend von dem Vorstehenden — der Begriff „Knuderosen“ das, was man deutsch „Backsteinblattern“ nennt, eine milder verlaufende Rotlaufform, bei der rechteckige rote Flecken in der Schwarte der Schweine auftreten; diese Affektion wird nach Lorenz irrtümlicherweise häufig „Nesselsucht“ genannt.

Die Infektion der Schweine mit Schweinerotlauf scheint unter natürlichen Verhältnissen durch die Aufnahme der sehr virulenten Exkremente erkrankter Schweine mit der Nahrung zu erfolgen.

Kaninchen erkrankten nach kutaner oder subkutaner Impfung

¹ Loeffler. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1886.

² Schütz. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1886.

³ Kitt. cf. das Autorreferat im Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 23.

⁴ C. O. Jensen (Kopenhagen). Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Path. Bd. 18. 1892. p. 298.

⁵ Lorenz. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 793.

gewöhnlich nur lokal und vorübergehend (heftige rotlaufartige Entzündung: Rötung und Schwellung), während sie nach intravenöser Einverleibung des Bakterienmaterials in 3—6 Tagen an Septicaemie zu Grunde gehen (Kitt).¹ Züchtet man bei den nur lokal erkrankten Kaninchen aus dem Gewebssaft der entzündeten Stelle die Rotlaufbacillen, und impft man damit Schweine, so erkranken dieselben nicht mehr an Rotlauf; die Bacillen sind bei ihrem Durchgange durch den Kaninchenkörper abgeschwächt worden. (Vergl. über diese Pasteursche Entdeckung oben p. 324.) Eine Erhöhung der Virulenz der Bacillen erhielten Voges und Schütz², indem sie die Bacillen mehrfach durch den Schweinekörper gehen liessen: eine Kultur, die bei Schweinen zunächst nur Backsteinblattern (cf. oben p. 604) erzeugte, erhielt auf die genannte Weise die Fähigkeit, bei Schweinen nach subkutaner Verimpfung Rotlauf hervorzurufen.

Refraktär sind gegen Schweinerotlauf Rinder, Schafe, Pferde, Maulesel, Esel, Hunde, Katzen, Meerschweinchen, Feldmäuse, Waldmäuse, Hühner, Gänse, Enten.

Der Mensch galt früher für unempfindlich gegenüber der Infektion mit Schweinerotlauf. In den letzten Jahren sind jedoch eine Reihe von Fällen bekannt geworden³, in denen nach Verletzungen bei Schlachtungen rotlaufkranker Schweine sowie nach zufälliger Infektion mit Rotlaufbacillenkultur im Laboratorium erysipelartige Affektionen auftraten, die gelegentlich zu Schwellungen benachbarter Gelenke führten. Der Verlauf war stets ein guter. In einem Falle, welchen Lubowski⁴ bekannt gegeben hat, scheint der Rotlaufbacillus als Erreger eines Darmkatarrhs bei einem 5jährigen Kinde aufgetreten zu sein; es bestand Ikterus dabei. Im Stuhl wurden Rotlaufbacillen in grossen Mengen nachgewiesen; der Bacillus vermag sich also im menschlichen Darm stark zu vermehren.

Durch Impfung mit dem Bacillus, der in der oben angegebenen Weise durch Passieren des Kaninchenkörpers abgeschwächt wurde, lassen sich, wie Pasteur (cf. oben p. 326) gefunden hat, Schweine immun machen gegen die Infektion mit dem virulenten Bacillus.

¹ Kitt, Bakterienkunde u. pathol. Mikroskopie f. Tierärzte. 4. Aufl. Wien. 1903. p. 307.

² Voges und Schütz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 73.

³ Casper. 1899 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 27. p. 282); Mayer. Hildebrand. 1899. (ref. Baumg. Jahresber. 1899. p. 177); Hartmann. 1900 (citirt Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 116); Jensen. 1901 (Baumgartens Jahresbericht. 1901. p. 146).

⁴ Lubowski. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 116.

Dann gelang es (1888) Emmerich und di Mattei¹, Kaninchen durch intravenöse Einverleibung von Rotlaufbouillonkultur zu immunisieren. Lorenz² hat dann weiterhin ein Schutzimpfungsverfahren für Schweine angegeben, welches mit Hilfe des Blutserums von Schweinen ausgeführt wird, die gegen Schweinerotlauf aktiv (cf. p. 364) immunisiert sind, und die kurze Zeit vor der Blutentnahme eine neue Injektion virulenter Kultur erhielten. Vergl. auch oben p. 343. Ein weiteres, zu Schutzimpfungen gegen den Schweinerotlauf bestimmtes Serumpräparat, „Susserin“ genannt, ist von den „Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning“ zu Höchst a. M. in den Handel gebracht worden. Das Präparat ist der Kontrolle des „Kgl. Instituts für experimentelle Therapie“ zu Frankfurt a. M. unterstellt; über den Prüfungsmodus vergl. Dönitz.³ In Frankreich hat sich namentlich Leclainche⁴ um die Ausbildung der Schutzimpfung gegen den Schweinerotlauf verdient gemacht.

Das Blutserum aktiv gegen Schweinerotlauf immunisierter Tiere entfaltet spezifische baktericide Wirkungen im Innern des Tierkörpers; die Verhältnisse sind in dieser Beziehung ähnlich wie bei Cholera und Typhus (vergl. oben p. 368).⁵

Durch Olt, Bauermeister, Jensen⁶ wurde die wichtige Tatsache festgestellt, dass sich bei gesunden Schweinen in dem Tonsillensekret sowie im Darme häufig Schweinerotlaufbacillen, die für Versuchstiere virulent sind, nachweisen lassen.

21. Die Bacillen der Septicaemia haemorrhagica.⁷

Unter der Bezeichnung „Septicaemia haemorrhagica“ hat Hueppe⁸ eine Reihe von (nicht auf den Menschen übertrag-

¹ Emmerich und di Mattei. Fortschr. d. Med. 1888. p. 730; siehe auch Emmerich und Mastbaum. Arch. f. Hyg. Bd. 12. 1891. p. 275 ff.

² Lorenz. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. No. 11/12; ebenda Bd. 15. 1894. No. 8/9; ebenda Bd. 20. 1896. p. 792; Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 20. 1893 und Bd. 21.

³ Dönitz. Klin. Jahrb. Bd. 7. 1899. Sep.-Abdr. p. 15.

⁴ Leclainche. cf. Kitt, Bakterienkunde etc. 4. Aufl. Wien 1903. p. 311.

⁵ Siehe auch Voges (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 515 ff.).

⁶ Olt. Bauermeister. Jensen. s. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1901. p. 146; 1902. p. 173.

⁷ Kitt (Bakterienkunde und path. Mikroskopie etc. 4. Aufl. Wien. 1903. p. 246) schlägt an Stelle dieser Bezeichnung vor: „Septicaemia pluriformis“.

⁸ Hueppe. Berl. klin. Wochenschr. 1886. p. 758, 778.

baren) Tierkrankheiten zusammengefasst, welche durch Bakterien veranlasst werden, die einander sehr nahe verwandt sind, wenn sie auch nicht direkt als identisch betrachtet werden dürfen.

In die genannte Gruppe von Krankheiten gehören die Hühnercholera, die experimentelle und die spontane Kaninchensepticaemie, die infektiöse Hühnerenteritis, die deutsche Schweineseuche, die amerikanische Schweineseuche, die englische Schweineseuche, die dänische Schweinepest, die Marseiller Schweineseuche, die Rinder- und Wildseuche, die italienische Büffelseuche, die Frettchenseuche und vielleicht noch einige andere Tierseuchen.

Die als Erreger in Frage kommenden Bakterien lassen sich nach ihren Kultureigenschaften in zwei Gruppen scheiden. Die eine Gruppe, zu der z. B. die Bakterien der Hühnercholera und der deutschen Schweineseuche gehören, ist durch wenig kräftiges Wachstum auf den künstlichen Nährböden, namentlich auf Kartoffeln, sowie durch Mangel der Eigenbewegung gekennzeichnet; die andere Gruppe, zu der die Hog-Cholera gehört, zeigt kräftiges Wachstum und besitzt Eigenbewegung. Von französischen Autoren (Trévisan, Lignières¹) wird die erste Gruppe unter dem Gattungsnamen „Pasteurella“ zusammengefasst, die zweite mit dem Namen „Salmonella“ bezeichnet; es werden dementsprechend die bezüglichen Krankheiten „Pasteurellosen“ bzw. „Salmonellosen“ genannt, und es wird von einer „Pasteurellose aviaire“, von einer „Past. porcine“, „Past. bovine“ etc. gesprochen.

Die Hühnercholera (Geflügelcholera, choléra des poules, Geflügelpest, Geflügeltyphoid) ist eine unter dem Geflügel des Hofes oft epizootisch auftretende, mit Diarrhöen einhergehende, bei Hühnern in 1—2 Tagen tödlich endende Infektionskrankheit.

Durch Perroncito², dann besonders durch Pasteur³, wurden in dem Blut und den Organen der Tiere sowie in dem Darminhalt derselben konstant vorkommende, eigentümlich gestaltete Bakterien nachgewiesen, die durch Pasteur (1880) reingezüchtet wurden, und deren spezifische pathogene Bedeutung durch erfolgreiche Übertragung auf gesunde Tiere durch Pasteur festgestellt wurde.

Die Hühnercholera-bacillen (*Bacillus cholerae gallinarum*

¹ Vergl. Lignières. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 735.

² Perroncito. Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. 1879.

³ Pasteur. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 90. 1880; t. 92. 1881.

Flügge, *Bacterium avicidum* Kitt) sind kurze, plumpe Stäbchen mit etwas abgerundeten Enden, die häufig einzeln, aber auch zu mehreren verbunden angetroffen werden und sich bei der Färbung mit Anilinfarbstoffen dadurch vor anderen ähnlichen Stäbchen auszeichnen, dass sie sich gewöhnlich nur an den Endpolen färben, während ihre Mitte ungefärbt bleibt. Vergl. das Photogramm Fig. 73 auf Taf. XIII. Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der Hühnercholerabacillus nicht.

Der Hühnercholerabacillus besitzt keine Eigenbewegung.

Er wächst auf den gewöhnlichen Nährböden bei Zimmertemperatur sowohl wie bei Brüttemperatur; auf Kartoffeln findet nur bei Brüttemperatur Wachstum statt, und zwar auch da nur mässiges.

In Gelatinestichkulturen kommt die Entwicklung sowohl im Verlaufe des Impfstiches wie auch auf der Oberfläche zu Stande; auf der Oberfläche bildet sich ein zarter, weissgrauer Belag. Die Gelatine wird nicht verflüssigt.

Auf Agar und Blutserum bilden sich glänzende, weissliche Beläge.

In Bouillon bewirkt der Hühnercholerabacillus gleichmässige Trübung. Über die Frage der Indolbildung lauten die Angaben der Autoren einander widersprechend; bei eigener Prüfung stellte ich an einem typischen Stamm Indolbildung fest (Anstellung der Reaktion, wie oben, p. 526, angegeben).

Sporenbildung existiert bei den Hühnercholerabacillen nicht.

Unter natürlichen Verhältnissen wird die Infektion der Hühner, wie sicher nachgewiesen ist, dadurch vermittelt, dass die Exkremente der kranken Tiere, welche sehr reich an den Bacillen sind, von den gesunden Tieren mit der Nahrung in den Darmkanal aufgenommen werden. Die experimentelle Erzeugung der Krankheit durch Infektion per os erfordert stets die Einführung sehr grosser Mengen des spezifischen Bakterienmaterials¹, während durch kutane oder subkutane oder durch intramuskuläre Einverleibung die Infektion mit den kleinsten Quantitäten des Infektionsmaterials gelingt.²

Die Hühner zeigen ausser der Septicaemie vor Allem hämorrhagische Enteritis; der Darminhalt ist reich an den spezifischen Bakterien. Neben Hühnern sind Gänse, Tauben³, Sperlinge, Mäuse und

¹ cf. Schönwerth. Arch. f. Hyg. Bd. 17. 1893.

² Nach Schönwerth (l. c.) genügt bei intramuskulärer Einverleibung wahrscheinlich schon ein einziger Bacillus zur erfolgreichen Infektion.

³ Nach Hertel (Arch. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 20. 1904. p. 476) sind Tauben auch für die Infektion vom Conjunctivalsack aus ziemlich empfänglich.

Kaninchen empfänglich. Meerschweinchen erscheinen gewöhnlich fast unempfindlich.¹ Auf Taf. XIII, Fig. 73, ist ein Ausstrichpräparat des Herzblutes einer Taube dargestellt, welche an der Infektion zu Grunde gegangen war. Man sieht hier, zwischen den roten Blutkörperchen, die in charakteristischer Weise an den Endpolen gefärbten kleinen Stäbchen liegen.

Bekanntlich ist die Hühnercholera diejenige Krankheit, bei der zuerst eine Abschwächung der Virulenz pathogener Bakterien (durch Pasteur 1880; cf. oben p. 321, 322) festgestellt wurde. Pasteur fand, dass künstliche Kulturen der Hühnercholera-Bakterien bei einfachem längeren Stehen an der Luft ihre Fähigkeit verloren hatten, Hühner tödlich zu infizieren. Die geimpften Tiere erkrankten nur örtlich und zeigten sich nachher immun gegen Infektion mit virulenten Kulturen. — Voges² ist bei experimenteller Prüfung dieser Verhältnisse zu dem Ergebnis gekommen, dass es mit unseren heutigen Methoden nicht gelingt, eine echte, andauernde Immunität gegen die Infektion mit den Hühnercholera-Bakterien — ebenso wie auch mit den übrigen Bakterien der hämorrhagischen Septicaemie — bei den verschiedensten Tierspecies hervorzurufen. Voges ist der Meinung, dass Pasteur bei den oben citierten Beobachtungen keine echte Immunität, sondern nur einen Zustand sogenannter „Resistenz“ (cf. oben p. 365) vor sich gehabt hat.³ (Siehe auch oben p. 343, Anm. 4.)

Über hämolytische Eigenschaften von Kulturen des Hühnercholera-bacillus hat Calamida⁴ berichtet.

(Über eine in Amerika häufige, dort jährlich Tausende von Hühnern hinwegraffende Krankheit, welche vielfach mit Hühnercholera wechselt, die infektiöse Leukaemie der Hühner, hat Moore⁵ berichtet. Die Zahl der Leukocyten ist vermehrt. Der Erreger der Krankheit, „*Bacterium sanguinarium*“, findet sich

¹ Über Empfänglichkeit des Meerschweinchens (für einen besonderen Stamm, der aus einer kleinen, lokalisierten Hühnerepizootie stammte) hat Tjaden (Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 224) berichtet. Hertel (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 20. 1904. p. 463 ff.) findet Meerschweinchen namentlich für die intraperitoneale Einverleibung des Erregers empfänglich; sie lassen sich nach dem Autor aber gelegentlich auch subkutan tödlich infizieren.

² Voges. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 256.

³ Voges. l. c. p. 259.

⁴ Calamida. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 618 ff. (Arbeit aus dem Institut von Perroncito in Turin).

⁵ Moore. Bureau of animal industry. 12. and 13. rep. Washington. 1897. p. 185 ff.

im Blut und in den Organen. Es handelt sich um ein Kurzstäbchen ohne Eigenbewegung und ohne Sporenbildung, welches auch bei Zimmertemperatur auf den künstlichen Nährböden wächst, auf Kartoffeln zartes Wachstum zeigt, Traubenzucker unter Säure-, aber ohne Gasbildung zerlegt, Milch nicht zur Gerinnung bringt. Bei der Färbung von Ausstrichpräparaten aus den Organen zeigen die Bakterien ungefärbte Mitte und gleichmässig gefärbte Peripherie; eigentliche Polfärbung ist selten. Kaninchen [namentlich bei intraperitonealer Einverleibung] sowie Hühner [namentlich ältere Tiere] sind empfänglich für die künstliche Infektion.)

Die Kaninchensepticaemie. Durch subkutane Injektion von Pankewasser (die Panke ist ein in Berlin mündendes Nebenflüsschen der Spree) in den Kaninchenkörper erhielt Gaffky¹ zuerst (1881) diese experimentelle Infektionskrankheit. Die Kaninchen gehen innerhalb 16—20 Stunden nach der Impfung zu Grunde und zeigen überall im Blut und in den Organen Organismen (*Bacillus cuniculicida* Flügge), welche in ihrem gesamten Verhalten (Morphologie, Kultur, Tierpathogenität) den Hühnercholera-bakterien gleichen.

Von dem *Bacillus* der experimentellen Kaninchensepticaemie (und damit auch von dem Hühnercholera-bacillus) abweichend verhält sich der Erreger der „spontanen“ Kaninchensepticaemie, welcher von Eberth und Mandry² (1890) beschrieben worden ist. Es handelt sich um einen eigenbeweglichen *Bacillus*, der in den Kulturmerkmalen sich nicht wesentlich von dem Hühnercholera-bacillus unterscheidet; dagegen finden sich bedeutende Unterschiede in den pathogenen Eigenschaften. Sperlinge, Mäuse, Kaninchen verhalten sich ziemlich empfänglich, Tauben und Meerschweinchen weniger; Hühner verhalten sich auch sehr grossen Dosen gegenüber ganz refraktär.

Die infektiöse Hühnerenteritis. Es handelt sich um eine von E. Klein³ in Britannien häufiger beobachtete, in Epizootien auftretende Hühnerkrankheit, welche durch einen dem Hühnercholera-bacillus verwandten Mikroorganismus hervorgerufen wird. Dieser *Bacillus* („*Bacillus gallinarum*“) findet sich in den Ausleerungen der kranken Tiere; im Blute ist er relativ spärlich vorhanden. Der

¹ Gaffky. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 102, 104.

² Eberth und Mandry. Virch. Arch. Bd. 121. 1890.

³ E. Klein. Centr. f. Bakt. Bd. 5. 1889. p. 689; Bd. 6. 1889. p. 36 und 257; Bd. 7. 1890. p. 81; Bd. 9. 1891. p. 47; I. Bd. 18. 1895. p. 105.

Bacillus bildet längere und dickere Formen als der Hühnercholera-bacillus. Er ist pathogen für Meerschweinchen und Mäuse, nur in beschränktem Masse für Kaninchen; nicht pathogen ist er für Tauben. Die natürlich auftretende ebenso wie die künstlich erzeugte Erkrankung an Hühnerenteritis hat eine längere Dauer als die entsprechende Erkrankung an Hühnercholera.

Die (deutsche) Schweineseuche. Dieselbe ist eine früher mit Schweinerotlauf (s. oben p. 604) zusammengeworfene Krankheit, welche jedoch von Loeffler¹ als selbständige Krankheit erkannt wurde. Loeffler fand 1882 in der Halshaut und den Organen eines angeblich an Rotlauf verendeten Schweines sehr kleine ovoide Bakterien, welche mit den Hühnercholera-bakterien die grösste Ähnlichkeit hatten. Loeffler kultivierte die Schweineseuchebakterien auch bereits rein. Schütz² hat dann später die Schweineseuche eingehend studiert und mit den reingezüchteten Bakterien Schweine erfolgreich infiziert.

Pathologisch-anatomisch ist die deutsche Schweineseuche der Hauptsache nach eine multipel-lobulär auftretende nekrotisierende Pneumonie; der Verlauf der Krankheit ist meist sehr akut (wenige Stunden, $\frac{1}{2}$ —2 Tage) (Kitt³).

Ein Unterschied zwischen den Hühnercholera-bakterien und den Erregern der Schweineseuche (*Bacillus suisepcticus* Kruse) besteht insofern, als die letzteren für Hühner⁴ und Tauben im Allgemeinen fast völlig indifferent, für Meerschweinchen aber sehr virulent sind. Hühnercholera-bakterien verhalten sich gerade entgegengesetzt. Im Übrigen aber sind irgendwie durchgreifende Unterschiede nicht zu verzeichnen.

Über die Frage der Schutzimpfung gegen Schweineseuche bezw. der Herstellung wirksamer Schutzsera sei auf die Ausführungen von A. Wassermann und Ostertag⁵ verwiesen.

¹ Loeffler. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1886. p. 51 ff.

² Schütz. Ebenda p. 376 ff.

³ Kitt. Bakterienkunde etc. 2. Aufl. Wien. 1893. p. 290, 291.

⁴ Bleisch und Fiedeler (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 434, 435) gelang es Hühner (und Kaninchen) durch subkutane Impfung mit den Bakterien der deutschen Schweineseuche tödlich zu infizieren. Voges (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 174) gelang die tödliche Infektion eines Huhnes durch Verfütterung der genannten Bakterien; in den (diarrhoischen) Fäces des Tieres sowohl wie nach dem Tode im Herzblut fanden sich die Bakterien wieder.

⁵ A. Wassermann und Ostertag. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47. 1904. p. 416 ff.

Nach Karlinski¹ kommen im Rachen- und Nasenschleim gesunder Schweine, die mit kranken Tieren in keiner Berührung waren, gelegentlich Schweineseuchebacillen vor. Karlinski² fand virulente Schweineseuchebakterien auch im Kote gesunder Enten und Hühner.

Die amerikanische Schweineseuche wurde bezüglich ihrer Ätiologie zuerst studiert von Salmon³ und von Billings.⁴ Salmon ist dafür eingetreten, dass es zwei ätiologisch von einander verschiedene Schweineseuchen in Amerika gibt: „Hog Cholera“ und „Swine Plague“. Nach späteren Untersuchungen⁵ ist man dann dazu gekommen, nur eine amerikanische Schweineseuche, die Hog-Cholera, anzunehmen. Die ganze Frage ist aber wohl noch nicht als endgültig geklärt anzusehen. Moore⁶ hat sich (1898) auf Grund einer eingehenden Analyse der gesamten Literatur dahin ausgesprochen, dass die in Amerika als Hog-cholera und Swine-plague bekannten Seuchen verschiedene, von einander unabhängige Krankheiten darstellen.

Die pathologischen Veränderungen bei der amerikanischen Schweineseuche sind fast immer auf den Darm beschränkt; der Verlauf der Krankheit ist akut (5—8 Tage) oder chronisch (mehrere Wochen) (Kitt⁷).

Von dem Erreger der deutschen Schweineseuche sind die Bakterien der amerikanischen Schweineseuche (*Bacillus suispestifer* Kruse) leicht zu unterscheiden. Die letzteren zeigen (zum Unterschiede von den Bakterien der deutschen Schweineseuche) Eigenbewegung, sie wachsen ferner gut auf Kartoffeln. Traubenzuckerbouillon wird durch den Hogcholera-Bacillus unter Säuerung und Gasbildung vergoren; die Wachstumserscheinungen sind auf diesem Nährboden dieselben wie bei dem *Bacterium coli commune* (cf. oben

¹ Karlinski. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 382.

² Karlinski. Ebenda. p. 396.

³ Salmon. cf. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1886. p. 150, 151; 1887. p. 127—129; 1888. p. 128.

⁴ Billings. cf. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1887. p. 130; 1888. p. 129; 1889. p. 178.

⁵ Frosch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 9. 1890; Th. Smith. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 253 ff.; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891; Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. p. 231 ff.

⁶ Moore. 1898. (ref. Baumgartens Jahresber. 1898. p. 200.)

⁷ Kitt. Bakterienkunde etc. 2. Aufl. Wien. 1893. p. 290.

p. 560). Milchzucker wird von dem Hogcholera-Bacillus nicht angegriffen.¹ Indolbildung scheint meist zu fehlen.²

Th. Smith und Moore³ haben (1893) bekannt gegeben, dass sie in den oberen Luftwegen bei gesunden Schweinen (und auch bei Rindern, Schafen, Katzen und anderen Tieren) pathogene Bakterien fanden, welche zur „Swine plague-Gruppe“ gehörten (vergl. Karlinski, oben p. 612).

Mit dem Bacillus der amerikanischen Schweineseuche oder Hogcholera identisch ist nach E. Klein⁴ der Erreger der englischen Schweineseuche (Swine fever), welchen der genannte Autor zuerst 1884 beschrieb.⁵ Für Hühner ist der Bacillus nicht pathogen, aber für Tauben, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse.

Den Bakterien der amerikanischen Schweineseuche in seinem gesamten Verhalten sehr nahe steht bzw. mit ihm identisch ist ein Bakterium, welches von Selander⁶ als Erreger der dänischen Schweinepest (Svinpest) nachgewiesen wurde.⁷

Eine ähnliche Bakterienart wurde von Rietsch, Jobert und Martinand⁸ als Ursache einer 1887 in Marseille beobachteten, von Afrika eingeschleppten Schweineepizootie (Marseiller Schweineseuche) aufgefunden.

Die Rinder- und Wildseuche. Dieselbe ist eine früher häufig mit Milzbrand verwechselte, dann von Bollinger als selbst-

¹ cf. Th. Smith, „The fermentation tube“ (Citat oben p. 234, Anm. 2); ferner Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 494.

² Die Angaben der Autoren lauten in diesem Punkte nicht übereinstimmend. Ausserdem scheint die Art des zur Herstellung der Nährflüssigkeit verwandten Peptons eine Rolle zu spielen. Vergl. Joest in Kolle und Wassermann, Handbuch. Bd. 3. 1903. p. 631.

³ Th. Smith, Moore. 1893. (Siehe Baumgartens Jahresber. 1893. p. 137.)

⁴ cf. E. Klein. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 106, 107.

⁵ E. Klein. Virch. Arch. Bd. 95. 1884. p. 468.

⁶ Selander. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. No. 12.

⁷ Bei einem bestimmten einzelnen Stamm von Bakterien dänischer Schweinepest fanden Voges und Proskauer (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 30) eine neue Reaktion, die „Kali-Rotreaktion“: Nach Vergärung einer besonderen (l. c. p. 22), anorganische und organische Salze und Pepton sowie Zucker enthaltenden Nährlösung wurde die Flüssigkeit mit Kalilauge versetzt; man liess sie dann an der Luft 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Es bildete sich, namentlich in dem der Luft ausgesetzten Teile der Flüssigkeit eine rote fluorescierende Färbung, welche an die Erscheinungsweise verdünnter alkoholischer Eosinlösung erinnerte.

⁸ Rietsch, Jobert et Martinand. Acad. des sciences. Paris. 23 janvier et 9 avril 1888. (Comptes rendus. t. 106. p. 296 und 1096.)

ständige Krankheit erkannte, epizootisch auftretende Infektionskrankheit, welche Rot- und Schwarzwild, aber auch Pferde und Rinder spontan befällt und je nach dem Infektionsmodus in einer kutanen (septicaemischen), einer pectoralen (pneumonischen) und einer intestinalen Form auftritt. Die bei der Wildseuche vorkommenden spezifischen Bakterien wurden zuerst von Kitt¹ gesehen; durch Kitt und durch Hueppe² ist dann die Krankheit genauer studiert und durch den letzteren Forscher ihre Zugehörigkeit zu der in Besprechung stehenden Gruppe von Krankheiten, für die Hueppe, wie bereits erwähnt, die Bezeichnung „Septicaemia haemorrhagica“ schuf, festgestellt worden.

Die (italienische) Büffelseuche („Barbone dei bufali“). Die Ätiologie der Krankheit wurde zuerst von Oreste und Armanni³ genauer studiert. Der Barbone ist eine in Italien heimische (auch in anderen Ländern⁴ vorkommende), vornehmlich die jungen Büffel im Sommer befallende, mit hohem Fieber, Störung des Allgemeinbefindens und lokalen entzündlichen Ödemen, namentlich der Kehlgegend, einhergehende, meist innerhalb von 12—24 Stunden tödlich endende Infektionskrankheit, die epizootisch auftritt und oft viele Opfer fordert.

Im Blute und in dem Exsudate der lokalen Schwellungen fanden Oreste und Armanni einen dem Erreger der (deutschen) Schweineseuche in hohem Grade ähnlichen Organismus, mit dessen Reinkulturen an einer Anzahl von Tierspecies Impfungen mit positivem Erfolge ausgeführt werden konnten. Ein junger Büffel, ein junges Schwein, ein junges Pferd, eine junge Kuh, ein Schaf, ferner Mäuse, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben, Hühner zeigten sich empfänglich.

Die Frettchenseuche. Diese gelegentlich spontan in Epizootien auftretende Infektionskrankheit wurde bezüglich ihrer Ätiologie von Eberth und Schimmelbusch⁵ studiert. Makroskopisch fand sich bei der Krankheit besonders Pneumonie und Milztumor. Mikro-

¹ Kitt. Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. zu München. 10. Nov. 1885.

² Hueppe. Berl. klin. Wochenschr. 1886. No. 44—46.

³ Oreste und Armanni. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. p. 50—56.

⁴ z. B. in Ungarn; cf. v. Rátz (Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 289). Die Krankheit kommt dort auch bei Schweinen vor; mit Schweineseuche ist diese Erkrankung der Schweine nicht zu identifizieren (l. c. p. 295).

⁵ Eberth und Schimmelbusch. Fortschr. d. Med. 1888. No. 8; Virch. Arch. Bd. 115. 1889 und Bd. 116. 1889.

skopisch wurde im Blut und in den Organen ein kurzer, fakultativ anaërober, mit lebhafter Eigenbewegung begabter Bacillus gefunden, welcher im Übrigen grosse Ähnlichkeit mit dem Hühnercholera-bacillus besitzt. Derselbe ist namentlich für Sperlinge pathogen, bei denen er nach subkutaner Impfung einen lokalen Eiterherd und den Tod durch Septicaemie veranlasst. Hühner aber verhalten sich refraktär. — Eine hierher gehörige Frettchenepizootie beobachteten auch Kister und Schmidt.¹

22. Der Mäusetyphusbacillus und ähnliche Bakterienarten.

Im Jahre 1890 beobachtete Loeffler² unter den im hygienischen Institut zu Greifswald gehaltenen weissen Mäusen eine Epizootie, welcher in kurzer Zeit 69 % der Tiere erlagen. Die Krankheit, welche sich dadurch fortpflanzte, dass die toten Tiere von den gesunden angefressen wurden, zeigte sich bedingt durch einen spezifischen, bis dahin unbekannten Bacillus (Bacillus des Mäusetyphus, *Bac. typhi murium*).

Es handelt sich um kurze Bacillen mit lebhafter Eigenbewegung. Die letztere wird bedingt durch seitenständige Geisseln. Künstliche Züchtung gelingt auf den gewöhnlichen Nährböden bei Zimmer- sowohl wie bei Brüttemperatur. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf der Platte bilden die oberflächlichen Kolonien häutchenartige Ausbreitungen, in ähnlicher Weise wie es beim Typhusbacillus (cf. oben p. 521) der Fall ist, oder auch dickere Flecken. Im Bereiche der Kolonien trübt sich die Gelatine leicht. Auf der Agaroberfläche entstehen grauweisse Beläge, auf der Kartoffel weissliche Auflagerungen, in deren Umgebung sich die Kartoffel schmutzig grau-blau färbt. In Traubenzuckerbouillon findet unter starker Trübung Säurebildung und Gasentwicklung statt. Milch wird sauer, ihr Aussehen nicht verändert. Sporenbildung wurde nicht beobachtet. Indol bildet der Bacillus, wie Lehmann und Neumann³ angeben, nicht.

Der beschriebene Bacillus ist für eine ganze Reihe von Tier-species pathogen; bei Verfütterung des Infektionsmateriales zeigen sich jedoch ausschliesslich die (weisse und graue) Haus-

¹ Kister und Schmidt. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 454 ff.

² Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 129 ff.

³ Lehmann und Neumann. Bakteriologie. 3. Auflage. München. 1904. p. 283.

maus (*Mus musculus*) und die Feldmaus (*Arvicola arvalis*) empfänglich; und zwar ist die Feldmaus empfänglicher als die Hausmaus¹: die graue Hausmaus ist etwas widerstandsfähiger gegen die Infektion als die weisse.² Nach der spontanen Infektion der weissen Mäuse während der oben erwähnten Epizootie verfloßen gewöhnlich 1 bis 2 Wochen bis zum Tode. Die gestorbenen Tiere zeigten Milztumor, Hämorrhagien der Magen- und Dünndarmschleimhaut, Rötung der Peyerschen Plaques, geschwollene und von Hämorrhagien durchsetzte Mesenterialdrüsen. Überall in den Organen, speciell in der Leber und den Mesenterialdrüsen, ferner in der Milz, in manchen Fällen auch im Herzblut, fanden sich, und zwar in den Gefäßen liegend, die beschriebenen Bacillen. Häufig waren herdförmige Anordnungen der Bacillen in den Organen wie beim menschlichen Abdominaltyphus (cf. oben p. 547); die Bacillen waren oft in Zellen eingeschlossen.

Nach der künstlichen Infektion per os gingen Feldmäuse in 6—8—12 Tagen zu Grunde; die subkutane Infektion tötete diese Tiere innerhalb 2—4 Tagen. — Damit die künstliche Infektion per os Erfolg hat, ist es notwendig die Quantität des einverleibten Materials nicht allzu klein zu nehmen.³

Katzen, Ratten, Brandmäuse (*Mus agrarius*), kleine Vögel, Tauben, Hühner, Meerschweinchen, Kaninchen, Ferkel zeigten sich in den Loefflerschen Versuchen bei Verfütterung des Infektionsmaterials unempfindlich. Durch subkutane Einverleibung liessen sich kleine Vögel, Ratten, Tauben, Meerschweinchen infizieren; Kaninchen zeigten sich dabei wenig empfänglich.

Mit Hilfe des Mäusetyphusbacillus hat Loeffler im April 1892 die Feldmausplage in Thessalien erfolgreich bekämpft.⁴ Auch an anderen Orten, z. B. in Österreich⁵, auf dem Werder bei Bremen⁶, bei Würzburg⁷, in der Schweiz⁸ sind praktische Versuche, betreffend die Vertilgung von Mäusen mit Hilfe des Loefflerschen Bacillus,

¹ cf. Lunkewitsch. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 846.

² Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. p. 648.

³ cf. Kornauth. Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. p. 111; Zupnik. Ebenda. I. Bd. 21. 1897. p. 456. Der letztere Autor macht darauf aufmerksam, dass die Inkubationsdauer der Krankheit von der Menge des (per os) eingeführten Materials sehr abhängig ist.

⁴ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 1.

⁵ cf. Kornauth. Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. p. 110; ferner Mitt. des Autors von 1900 (ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 6. p. 444.).

⁶ cf. Kurth. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 929.

⁷ cf. Appel. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 374.

⁸ cf. Näf (Referat Centr. f. Bakt. II. Bd. 7. 1901. p. 524).

angestellt worden. Wegen des Vorgehens bei der Anwendung des Bacillus in der Praxis siehe Nörig und Appel.¹

Loeffler² war durch Beobachtungen bei Gelegenheit seiner oben citierten Versuche in Thessalien zu dem Schlusse gelangt, dass der Mäusetyphusbacillus für den Menschen (per os einverleibt) unschädlich sei. Ganz ausnahmslos scheint das Letztere aber vielleicht nicht zuzutreffen. Trommsdorff³ hat feststellen können, dass der Bacillus sich im Darne des Menschen üppig zu vermehren vermag. Es handelte sich um Leute, welche in der Nähe von München mit der Verteilung von (in Milch gezüchteten) Kulturen auf den Feldern zu tun gehabt hatten, und die (im Mai 1903) mit diarrhoidischen Erscheinungen erkrankten. Aus ihren Ausleerungen wurde der Mäusetyphusbacillus gezüchtet. Freilich ist es noch fraglich, ob der letztere als die Ursache der krankhaften Erscheinungen anzusehen ist, oder ob nur eine sekundäre Vermehrung in dem erkrankten Darne vorlag.

Von einer Reihe von Autoren sind Bacillenarten aufgefunden worden, welche in ihren Eigenschaften dem vorstehend behandelten Loefflerschen Mäusetyphusbacillus mehr oder weniger nahe stehen. Die Befunde sollen im Folgenden kurz citiert werden:

Laser⁴ hat einen dem Mäusetyphusbacillus äusserst ähnlichen, jedenfalls mit demselben nahe verwandten Bacillus im Februar 1891 als Erreger einer Epizootie, die unter den Feldmäusen des hygienischen Instituts zu Königsberg auftrat, ermittelt. Dieser Bacillus hat auch das Gemeinsame mit dem Mäusetyphusbacillus, dass er bei der Einverleibung per os nur die Hausmaus und die Feldmaus zu töten vermag. Der Lasersche Bacillus tötet die Tiere im Allgemeinen in etwas kürzerer Zeit als der Loefflersche.⁵

Mereshkowsky⁶ fand (1893) einen dem Mäusetyphusbacillus ähnlichen Bacillus als Erreger einer unter Zieselmäusen (*Spermophilus guttatus*) in St. Petersburg auftretenden Epizootie. Der genannte Bacillus wurde von dem Autor 1894 mit einigem Erfolge⁷ zur Ver-

¹ Nörig und Appel. Flugblatt, herausgegeben vom Kaiserlichen Gesundheitsamte. November 1901.

² Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 12.

³ Trommsdorff. Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 2092 ff.

⁴ Laser. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. No. 6/7. — Ebenda Bd. 13. 1893. No. 20.

⁵ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. p. 649.

⁶ Mereshkowsky. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 742; ebenda Bd. 20. 1896. p. 85.

⁷ cf. Mereshkowsky. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 25 ff.

tilgung von Feldmäusen in Russland, ferner durch Kozai¹ zur Vertilgung der Tiere auf Feldern in Japan verwendet.

Issatschenko² ermittelte (1897) als Erreger einer unter Versuchsratten im Laboratorium aufgetretenen Epizootie einen beweglichen, auf Kartoffeln schlecht wachsenden, bei Verfütterung auf Ratten und Mäuse deletär wirkenden Bacillus. Nach Grimm³ steht der genannte Bacillus dem nachstehend beschriebenen Danyszschen nahe, ist aber von ihm zu unterscheiden.

Danysz⁴ isolierte (1900) als Erreger einer Epizootie unter Feldmäusen einen dem Loefflerschen Mäusetyphusbacillus nahestehenden Bacillus, der zunächst für graue Ratten (*Mus decumanus*) bei der Verfütterung sich wenig pathogen zeigte. Die Virulenz liess sich jedoch durch ein besonderes Verfahren (häufig wiederholte Passage der Kultur abwechselnd durch die Bauchhöhle der Ratte [in Kollodiumsäckchen; cf. oben p. 317], durch gewöhnliche Bouillon in vitro und durch den Darmtraktus der Maus bezw. Ratte) steigern; und der Bacillus konnte dann von dem Autor mit gutem Erfolge zur Rattenbekämpfung in Paris — nach dem Muster der Verwendung des Mäusetyphusbacillus bei Mäusen (cf. oben p. 616) — verwendet werden. — Von einer grösseren Reihe von Autoren⁵ ist der Danyszsche Bacillus, namentlich auch bezüglich seiner Verwendbarkeit zur Rattenvertilgung, studiert worden. In Traubenzuckerbouillon bildet der Bacillus Säure und Gas; Milch bringt er nicht zur Gerinnung; Indol bildet er nicht (Kister und Köttgen). Über die Brauchbarkeit des Bacillus zur Rattenvertilgung sind die Autoren verschiedener Meinung.

Schilling⁶ beobachtete im Sommer 1901 unter den im Kaiserlichen Gesundheitsamte gehaltenen Ratten eine meist mit Diarrhöe einhergehende Epizootie; die meisten der erkrankten Tiere gingen zu Grunde. Als Erreger wurde ein beweglicher, in seinen Eigenschaften dem *Bact. coli* nahestehender Bacillus ermittelt, welcher Milchzucker

¹ Kozai. (Referat Centr. f. Bakt. II. Bd. 10. 1903. p. 235).

² Issatschenko. Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. 1898. p. 873; ebenda Bd. 31. 1902. p. 26 ff.

³ M. Grimm. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 286.

⁴ Danysz. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 193 ff.

⁵ Vergl. namentlich Kollé. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 413; Kister und Köttgen. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 275; Krausz. Ebenda. p. 351; Rosenau. Bull. No. 5. Hygienic laborat. U. S. Marine hospital service. Washington 1901; Abel. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 869 (praktische Versuche im Herbst und Winter 1899 in Hamburg); Markl. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 202.

⁶ Cl. Schilling. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 18. 1901. p. 108 ff.

nicht vergor: „*Bacillus pneumo-enteritidis murium*“. Nach Verfütterung der Kulturen erkrankten Ratten an tödlicher Darmentzündung; die Virulenz der Kulturen nahm schnell ab.

Auch Toyama¹ hat über einen dem Loefflerschen Mäuse-typhusbacillus ähnlichen Bacillus berichtet, welchen er aus den Körpern tot aufgefundener Ratten isolierte.

23. Der Bacillus der Pest.

Im Sommer 1894 hatte Yersin Gelegenheit bakteriologische Untersuchungen über die Entstehungsursache der Pest bei der Epidemie in Hongkong vorzunehmen. Der Autor hat als Ursache der Krankheit einen spezifischen Bacillus ermittelt.²) Gleichzeitig mit Yersin hat auch Kitasato³ die Ergebnisse in Hongkong angestellter ätiologischer Peststudien veröffentlicht. Auch Kitasato gewann einen Bacillus, der sich jedoch in sehr wesentlichen Punkten von dem Yersinschen unterscheidet.⁴ Da nun weiterhin von den verschiedensten Seiten angestellte Studien über den Pesterreger ausschliesslich den Yersinschen Befund bestätigt haben, so hat Yersin für den alleinigen Entdecker des Pestbacillus zu gelten.

Die hauptsächlichsten Publikationen, welche sich mit der Erforschung der Ätiologie der Bubonenpest und der Natur des Erregers beschäftigen, und welche Untersuchungen betreffen, die an Pestepidemie-Orten angestellt wurden, sind — neben den obengenannten — die von Aoyama⁵, Lawson⁶, Wilm⁷, Ogata⁸, die Mitteilungen der

¹ Toyama, „Ein für Hausratten pathogenes Bakterium“. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 273.

² Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 662ff.; Yersin, Calmette et Borrel. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 589ff.; Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 81ff.

³ Kitasato. cf. Zeitschr. d. med. Gesellsch. zu Tokio. Bd. 11. Heft 1 (citirt nach Ogata. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 770).

⁴ cf. unten p. 623, Anm. 2; s. auch Ogata. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 169.

⁵ Aoyama. Mitt. d. med. Fak. d. Kais. Japan. Universität zu Tokio. Bd. 3. No. 2. 1895. p. 21ff. (Pestepidemie 1894 in Hongkong).

⁶ Lawson. Monographie. Hongkong. 1895. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. p. 609. (Pestepidemie 1894 in Hongkong.)

⁷ Wilm. Hyg. Rundschau. 1897. No. 5—6. (Pestepidemie in Hongkong 1896. Untersuchungen vom März bis August.)

⁸ Ogata. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 769ff. (Pestepidemie auf der Insel Formosa im December 1896); Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 165ff. (Pestepidemie in Kobe; Beginn Novbr. 1899).

deutschen Pestkommission¹, die Arbeiten von Wyssokowitsch und Zabolotny², von Yamagiva³, von R. Koch⁴, Zupitza⁵, Müller, Albrecht und Ghon⁶, Yersin⁷, Calmette und Salimbeni⁸, Zabolotny⁹, H. Kossel und Frosch¹⁰, Vagedes¹¹, Kitasato, Takaki, Shiga und Moriya¹², Gotschlich¹³,

¹ Mitt. d. deutschen Pestkommission aus Bombay 1) vom 19. März 1897 (Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 17. Sonderbeilage), 2) vom 9. April 1897 (ebenda No. 19. p. 301), 3) vom 7. und 26. Mai 1897 (ebenda No. 31. p. 501), 4) vom 21. Juni 1897 (ebenda No. 32. p. 516). Ferner die zusammenfassende Darstellung von Gaffky, R. Pfeiffer, Sticker und Dieudonné: Bericht der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Kommission (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 16. 1899); sowie „Aufzeichnung über die am 19. und 20. Okt. 1899 im Kais. Ges.-Amte abgehaltene wissenschaftl. Besprechung über die Pestfrage“ (Or.-Ber. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 719ff.), und „Belehrung über die Pest“ (Besondere Beilage zu den „Veröff. d. Kais. Ges.-Amtes.“ 1899. No. 49).

² Wyssokowitsch und Zabolotny. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 663. (Russische Expedition, nach Bombay geschickt.)

³ Yamagiva. Virch. Arch. Bd. 149. Suppl.-Heft. 1897. p. 1—121. (Pestepidemie auf der Insel Formosa im December 1896.)

⁴ R. Koch. Reiseberichte etc. Berlin. 1898; Hygienische Rundschau. 1898. p. 714ff. (Aufdeckung eines Pestherdes in Deutsch-Ostafrika).

⁵ Zupitza. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 268 ff. (Ausführliche Mitteilung über die vorstehend citierten Studien in Ostafrika.)

⁶ Müller, Albrecht und Ghon, Über die Beulenpest in Bombay im Jahre 1897. Gesamtbericht der von d. Kais. Akad. d. Wiss. in Wien zum Studium d. Beulenpest nach Indien entsendeten Kommission (Denkschr. d. math.-naturw. Klasse d. Kais. Akad. d. Wiss. zu Wien. 1898/99).

⁷ Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 251 ff. (Epidemie in Nhatrang [Annam], Juni-Novbr. 1898).

⁸ Calmette und Salimbeni. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 865 ff. (Pestepidemie in Oporto, Juni-Decebr. 1899).

⁹ Zabolotny. Arch. des sc. biol. de St. Pétersbourg. t. 8. 1900. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 28. p. 881 (Schilderung der Pest nach Beobachtungen in Indien, Arabien und der Mongolei).

¹⁰ H. Kossel und Frosch. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 17. 1900. p. 1 ff. (Peststudien in Oporto vom 9.—21. Sept. 1899).

¹¹ Vagedes. Ebenda. p. 181 ff. (Peststudien in Oporto Januar—März 1900).

¹² Kitasato, Takaki, Shiga und Moriya, Bericht über die Pestepidemie in Kobe und Osaka vom Nov. 1899 bis Januar 1900; veröffentl. v. d. San.-Abt. im Min. d. Inn. Tokio. 1900. (Deutsch).

¹³ Gotschlich. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 195 ff. (Pestepidemie in Alexandrien. Mai—Novbr. 1899).

Schottelius¹, Voges², Giardina³, Thompson.⁴ Ausserdem wurden von einer grösseren Reihe von Autoren in europäischen Laboratorien an Kulturen des Pestbacillus mehr oder weniger eingehende Untersuchungen angestellt.

Die Pest (*peste bubonique*, *bubonic plague*) ist eine epidemisch auftretende Krankheit, welche unter einer Bevölkerungsgruppe fast nur den ärmeren, in hygienisch schlechten Verhältnissen lebenden Teil befällt. Die Krankheit ist in einigen, z. T. uralten Herden endemisch⁵; eine Reihe von solchen Herden befinden sich in Asien; neuerdings haben R. Koch und Zupitza⁶ einen uralten Pestherd in Deutsch-Ostafrika, im Lande Kisiba⁷, entdeckt.

Je nach der Art der Infektion bzw. dem Eintrittsorte des Erregers tritt die Pest beim Menschen in verschiedener Form auf; namentlich ist hier die eigentliche Beulenpest (Bubonenpest, Drüsenpest) zu trennen von der Lungenpest. Die beiden Formen sind in den Symptomen und dem Verlaufe, in der Prognose und namentlich auch in der Kontagiosität durchaus verschieden von einander. Während die Lungenpest in Folge des aus den Luftwegen massenhaft nach aussen beförderten Krankheitserregers eine höchst ansteckende Krankheit darstellt, sind Fälle von eigentlicher Beulenpest, da hier derartige Ausscheidungen gewöhnlich fehlen, meist sehr wenig direkt ansteckend.⁸ Bei den oben citierten, in den letzten Jahrzehnten studierten Pestepidemien hat es sich in der bei weitem grössten Mehrzahl der Fälle um Beulenpest gehandelt. Bei dieser tritt gewöhnlich nach 2- bis 7 tägiger Inkubationszeit plötzlich allgemeine Erschlaffung und Prostration auf; meist in der Weichengegend zeigt sich eine geschwollene Lymphdrüse, welche bald Hühnereigrösse erreicht. In vielen Fällen fehlen äusserlich erkennbare Lymphdrüsenanschwellungen; dann zeigen sich (bei der Sektion) gewöhnlich die Mesenterialdrüsen geschwollen

¹ M. Schottelius. Hyg. Rundschau. 1901. p. 105 ff. (Peststudien in Bombay, Frühjahr 1900).

² Voges. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 301 ff. (Bubonenpest am La Plata, Herbst 1899).

• ³ Giardina. Neapel 1902. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. p. 165 (Pest in Neapel, Herbst 1901).

⁴ Thompson. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. p. 163 (Peststudien in Sidney 1901/02).

⁵ Vergl. hierüber A. Hirsch. Handb. d. histor.-geogr. Path. 2. Bearb., 1. Abt. Stuttgart. 1881. p. 359 ff.

⁶ R. Koch und Zupitza. Hyg. Rundschau. 1898. p. 714 ff.

⁷ Von den Eingeborenen wird die Krankheit dort „Rubwunga“ genannt.

⁸ Vergl. Schottelius. Hyg. Rundschau. 1901. p. 231 ff.

(Wilm). 2—8 Tage nach Beginn der Erkrankung erfolgt der Tod. Etwa 85 % der Erkrankten sterben. Bei der Lungenpest (Pestpneumonie) ist die Sterblichkeit eine noch höhere.¹ Bevor die Epidemie die Menschen ergreift, pflegt sie unter Tieren, namentlich den Ratten, zu herrschen. Die Ratten scheinen zur Ausbreitung der Krankheit wesentlich beizutragen²; auf der Insel Formosa heisst die Pest geradezu „Rattenseuche“ (Ogata). Vielleicht sind auch andere Nagetiere für die Ausbreitung der Pest in gewissen Örtlichkeiten bzw. für die dauernde Erhaltung von bestimmten Pestherden verantwortlich zu machen.³

Bei der Bubonenpest des Menschen findet sich in der Pulpa der geschwollenen Lymphdrüsen (Pestbeulen) stets in grossen Mengen ein kurzer, dicker Bacillus mit abgerundeten Enden⁴, ohne Eigenbewegung; im Blute findet sich derselbe meist spärlich, reichlicher nur bei sehr schweren, rapide tödlichen Fällen. Nach Wilm soll sich der Bacillus im Urin nahezu immer finden; andere Untersucher haben ihn hier weniger häufig angetroffen. In dem Inhalt bereits vereiterter Bubonen ist der Pestbacillus gewöhnlich nicht mehr nachweisbar. Im Sputum von Lungenpestkranken sind die Pestbacillen stets in grossen Mengen vorhanden (s. oben). Bei Rekonvaleszenten und Genesenen vermochten Gotschlich⁵ sowie Vagedes⁶ in solchen Fällen die Bacillen noch bis zu mehr als 2 Monaten nach der ersten Erkrankung im Sputum nachzuweisen.

¹ Gotschlich (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 402) hat während der Pestepidemie im Sommer 1899 zu Alexandrien einige Fälle von Pestpneumonie gesehen, die zur Heilung gelangten.

² Ausführliches über die Rolle der Ratten für die Pestverbreitung siehe bei Simond (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 640 ff.), Hankin (ebenda. p. 705 ff.), Gotschlich (Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 549). Geschichtliches über die Frage siehe bei Abel (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 89 ff.). — Zur Vernichtung speciell der Schiffsratten verwenden (nach dem Vorgang von Haldane) Nocht und Giemsa (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 20. 1903. p. 91 ff.) Generatorgas, welches 5 Volumenproc. Kohlenoxyd enthält.

³ Vergl. die Studien über die Pest der Tarbaganen (*Arctomys bobac*, Marmeltier-Art) von Favre (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 361; Centr. f. Bakt. Bd. 30. 1901. p. 822), Rudenko (Russisch, 1900. — Referat Centr. f. Bakt. Bd. 29. p. 218), Podbielsky (Russisch. — Referat Russ. med. Rundschau. Jahrg. 1903. p. 166).

⁴ Über beobachtete Verzweigungen siehe oben p. 25.

⁵ Gotschlich. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 402; Panhellenischer med. Congr. Athen. Mai 1901. — Referat Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 468.

⁶ Vagedes. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 17. 1900. p. 185.

Nach Wilm lassen sich die Pestbacillen auch im Auswurf von an Bronchitis leidenden Pestkranken meist auffinden.

In den Drüsen sowohl wie im Blute ist der Pestbacillus sehr häufig mit anderen Bakterien (namentlich Staphylokokken, auch Streptokokken) vergesellschaftet anzutreffen.

Bei der Behandlung mit basischen Anilinfarbstoffen nimmt der Pestbacillus die Färbung an den Enden stärker auf als in der Mitte¹: nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt er sich nicht.² Taf. XIII. Fig. 74, zeigt ein Trockenpräparat von Pestbacillen, hergestellt aus einem Femoralbubo der menschlichen Leiche, bei 1000facher Vergrösserung.³ Das Bild lässt deutlich die „Polfärbung“ der Pestbacillen erkennen.

In den genannten färberischen Eigenschaften stellt sich der Pestbacillus den in dem vorigen Kapitel besprochenen Bakterien der hämorrhagischen Septicaemie an die Seite. Hier wie dort handelt es sich um Bakterien, deren Zellen sich an den Enden stärker färben als in der Mitte (die die Erscheinung der „Polfärbung“ zeigen; vergl. hierzu die beiden Figuren 73 und 74 auf Taf. XIII); hier wie dort handelt es sich auch um Erreger von Tierseuchen. Ein grosser Unterschied zwischen der hämorrhagischen Septicaemie und der Pestseuche liegt aber darin, dass die letztere mit grosser Leichtigkeit von den erkrankten Tieren auf den Menschen übertragen wird, während bei der hämorrhagischen Septicaemie eine Übertragung auf den Menschen überhaupt nicht vorzukommen scheint.

Durch Zettnow⁴ ist an dem Pestbacillus eine Kapsel nachgewiesen worden, und zwar in Trockenpräparaten, die nach der Loefflerschen Geisselfärbungsmethode behandelt wurden; oben (p. 140) haben wir bereits erwähnt, dass mit Hülfe der genannten Färbungsmethode häufig (an allem möglichen Bakterienmaterial) eine

¹ Um diese „Polfärbung“ (cf. oben p. 608) zu erhalten, ist es notwendig, die Farbstoffe nicht zu intensiv einwirken zu lassen (cf. oben p. 577). H. Kossel und Overbeck (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 18. 1901. p. 117) empfehlen, die Trockenpräparate zu dem Zwecke durch 25 Min. langes Einlegen in absoluten Alkohol zu fixieren.

² Der Kitasatosche Bacillus (cf. oben) besitzt Eigenbewegung und färbt sich nach der Gramschen Methode (cf. das Citat p. 619, Anm. 3).

³ Das Präparat stammt von weil. Marine-Stabsarzt Dr. Wilm, welcher es im Juni 1896 in Hongkong anfertigte und es dem Berliner hygienischen Institute einsandte. Mit Erlaubnis des Direktors des Instituts, Hrn. Geh. Rt. Rubner, habe ich das Präparat photographiert und in meine Tafeln aufgenommen.

⁴ Zettnow. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 165 ff.

deutliche Differenzierung von Hülle und Kern der Bakterienzelle gelingt.

Der Pestbacillus wächst auf den künstlichen Nährböden sowohl bei Zimmer- wie bei Brüttemperatur; bei letzterer wächst er besser. Was die Temperaturgrenzen angeht, zwischen denen er gedeiht, so wächst er nach Forster¹ noch bei 4 bis 7° C., nicht mehr bei 0°; andererseits wächst er noch bis zu 43,5° C. (Müller, Albrecht und Ghon.²) Auf der Gelatineplatte bilden sich Kolonien mit unregelmässig gestaltetem Rande und in der Körnung an Diphtheriekolonien (auf Agar) erinnerndem³ Inhalt; die Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf der Agaroberfläche bildet der Pestbacillus weissgraue transparente Kolonien mit irisierenden Rändern; nach Versin wächst er besser auf Glycerin-Agar als auf gewöhnlichem Agar.

Hankin und Leumann⁴ haben darauf aufmerksam gemacht, dass der Pestbacillus, auf Agar mit etwa 2,5—3,5% Kochsalzgehalt verimpft, bei 37° C. in 24 Stunden auffällige Involutionsformen bildet; es handelt sich um grosse kugelige oder unregelmässig gestaltete, blasige Gebilde, welche aus Farblösungen die Farbe nur schlecht aufnehmen.⁵ Dieses Verhalten des Pestbacillus auf Kochsalzagar unterscheidet ihn von manchen ihm sonst ähnlichen Bakterienarten und ist, wie die Nachprüfungen einer Reihe von Autoren⁶ ergeben haben, differentiell-diagnostisch zu gebrauchen.

Die Bouillonkulturen des Pestbacillus haben Ähnlichkeit mit Streptokokkenkulturen: die Kulturflüssigkeit selbst erscheint klar; an den Wänden und auf dem Grunde des Kulturglases finden sich Klümpchen von Bakterienmasse. Die in den flüssigen Nährböden sich entwickelnden Bakterienanhäufungen stellen mikroskopisch Ketten dar, die aus kurzen Bacillen bestehen.⁷

¹ Forster. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 721.

² Müller, Albrecht und Ghon. cf. Baumgartens Jahresber. 1899. p. 361.

³ Siehe oben p. 582.

⁴ Hankin und Leumann. Centr. f. Bakt. Bd. 22. 1897. p. 438.

⁵ Mikrophotographische Abbildungen solcher Involutionsformen siehe in dem Bericht der deutschen Pestkommission (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 16. 1899. Taf. VIII, Fig. 15), ferner bei Matzschita (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900; hier 6 Tafeln mit vergleichenden Photogrammen, betreffend eine grosse Reihe von Bakterienarten), Maassen (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 21. 1904. Taf. X).

⁶ Vergl. die Citate in voriger Anmerkung, ferner Rosenfeld (Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1900. p. 641 ff.).

⁷ Photogramme siehe Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 16. 1899. Taf. VIII.

Auf der Kartoffel gedeiht der Pestbacillus nur spärlich. Bei 37° bilden sich in 2 Tagen ganz trockene, grauweiße Beläge (Wilm).

Milch wird durch den Pestbacillus nicht zur Gerinnung gebracht.¹ Nach Abel² bildet der Bacillus in zuckerhaltigen Nährböden kein Gas; auch die Fähigkeit der Indolproduktion besitzt der Pestbacillus nach dem genannten Autor nicht.

Sporen werden von dem Pestbacillus nicht gebildet. Im feuchten Zustande (in Kulturen) wird der Pestbacillus durch Erhitzung leicht getötet; eine 10 Minuten lange Erhitzung auf 60° C. reicht hierzu aus. Gegen die Einwirkung niedriger Temperaturen scheint er ziemlich widerstandsfähig zu sein.³ An Leinwand etc. angetrocknet kann sich pestbacillenhaltiges Material mehrere Wochen lang infektiösfähig erhalten.⁴ — Über Desinfektion bei Pest siehe die unten (p. 632, Anm. 6) citierte amtliche „Anweisung“.⁵

Was die Empfänglichkeit der Versuchstiere für die Infektion mit dem Pestbacillus angeht, so haben sich die Ratten als die empfänglichste Species erwiesen. Diese Tiere lassen sich sowohl subkutan wie auch durch Verfütterung⁶ des Infektionsmaterials pestkrank machen. Bei der Autopsie der nach Infektion vom Magen aus gestorbenen Ratten findet man die Bacillen in Blut, Leber, Milz und Lymphdrüsen wieder. Die spontan, während der Epidemie, an der Krankheit gestorbenen Ratten zeigen fast stets die spezifischen Bakterien in grossen Mengen in ihren Organen; bei vielen derartigen Tieren finden sich wirkliche Bubonen. — Nach den Mitteilungen der deutschen Pestkommission lassen sich Ratten auch von der unverletzten Augen- und Nasenschleimhaut⁷ aus leicht infizieren.

Etwas weniger empfänglich als Ratten sind von Nagetieren Haus-

¹ Vergl. z. B. Sata. Arch. f. Hyg. Bd. 37. 1900. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 28. p. 214.

² Abel. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 502.

³ Kasansky (Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 124) sah den Pestbacillus ein 5 Monate langes Einfrieren überstehen; die Virulenz wurde dabei herabgesetzt.

⁴ Über die Haltbarkeit des Pestbacillus unter den verschiedensten Bedingungen sowie seine Resistenz Desinfektionsmitteln gegenüber siehe die Referate über die Arbeiten von Hankin sowie Gladin im Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 587 resp. 588.

⁵ Dort p. 63 ff.

⁶ Über Fütterungspest bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen vergl. auch Sata (Arch. f. Hyg. Bd. 39. 1900).

⁷ Vor diesem letzteren Infektionsmodus bei Pest hat Buchner (cf. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 726) wegen seiner furchtbaren Gefährlichkeit für den Experimentator gewarnt.

mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen. Alle diese Tiere lassen sich aber, ebenso wie Feldmäuse (Abel¹) und Fledermäuse (Gosio²) leicht durch subkutane Einverleibung des *Bacillus* infizieren.

Mäuse gehen nach der subkutanen Infektion innerhalb 1 bis 3 Tage zu Grunde. Auch für Verfütterung sind die Tiere nicht unempfindlich.

Bei Meerschweinchen entwickelt sich schon wenige Stunden nach der subkutanen Infektion ein lokales Ödem; zugleich schwellen die benachbarten Lymphdrüsen an. Später findet man die Tiere mit gestäubten Haaren dasitzen. Plötzlich fällt das Tier dann auf die Seite; wiederholte Krampfanfälle stellen sich ein, in deren Verlauf der Tod — 2 bis 5 Tage nach der Infektion — eintritt. Bei der Sektion konstatiert man Hämorrhagien der Bauchwand, ausgebreitetes blutiges Ödem um die Infektionsstelle herum. Die benachbarten Lymphdrüsen sind vergrößert und mit den spezifischen Bacillen erfüllt. Der Darm ist oft hyperämisch, die Leber ist gross und blutreich; die Milz ist stark geschwollen und zeigt häufig eine Eruption kleiner miliärer Knötchen. Milz und Leber sind sehr reich an den Bacillen; auch im Blute sind die letzteren zahlreich vorhanden. Im Pleura- und Peritonealraum findet sich wenig seröse Flüssigkeit, die die Bacillen enthält. Bei etwas längerer Krankheitsdauer können sich auch Abscesse der Bauchwand bei den Meerschweinchen finden. — Auch der kutanen Infektion (cf. oben p. 310, Anm. 4) sind Meerschweinchen leicht zugänglich (Weichselbaum, Albrecht und Ghon); Kolle und Martini³ empfehlen diese Infektionsart gelegentlich als Mittel zur Pestdiagnose bezw. zur Virulenzprüfung der Pestkulturen. — Auch vom Magen aus lassen sich Meerschweinchen mit Pest infizieren.⁴

Durch Inhalation von infektiösem Material, namentlich solchem, welches unmittelbar aus der durch den Pestbacillus pneumonisch affizierten Lunge stammte, vermochten Kolle und Martini⁵ bei Ratten und Meerschweinchen (nicht bei Kaninchen) tödliche Pestpneumonie zu erzeugen. Die Ratten sterben meist in 3 bis 4 Tagen. Über das

¹ Abel. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 504.

² Gosio. Roma. 1902. (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 427).

³ Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 408; Kolle und Martini. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 1; Martini. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 157.

⁴ Vergl. Bandi und Stagnitta-Balistreri. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 261 ff.; ferner oben p. 625, Anm. 5.

⁵ Kolle und Martini. Klin. Jahrb. Bd. 9 (citirt nach Martini. Klin. Jahrb. Bd. 10. 1902. Sep.-Abdr. p. 4, 5).

manuelle Vorgehen bei diesem Infektionsmodus hat Martini¹ genaue Angaben gemacht.

Durch Passage von Meerschweinchen zu Meerschweinchen lässt sich die Virulenz des Bacillus steigern. (Durch Passage von Kaninchen zu Kaninchen wird die Virulenz für diese Tierspecies erhöht; zugleich nimmt aber die Virulenz für Mäuse ab. Bei der Züchtung des Bacillus auf künstlichen Nährböden [Agar] nimmt die Virulenz bald ab; Hand in Hand damit geht eine Zunahme der Wachstumsenergie auf dem künstlichen Nährboden.)

Pferde reagieren auf subkutane Einverleibung des Pesterregers mit Fieber und allgemeinem Kranksein; ausserdem beobachtet man die Ausbildung lokaler Abscesse. Die Tiere genesen dann wieder. — Auf intravenöse Einverleibung der Kulturen reagieren die Pferde nur mit (vorübergehendem) allgemeinem Unwohlsein und Fieber; lokale Erscheinungen fehlen hier ganz.

Ebenso wie Pferde sind auch Rinder, ferner auch Schafe und Ziegen wenig empfänglich für die Infektion mit dem Pestbacillus.

Schweine haben sich im Allgemeinen als unempfindlich erwiesen: Wilm² gelang es ein Schwein durch Fütterung pestkrank zu machen; das Tier starb nach 22 Tagen.

Verschiedene Affenspecies scheinen sich bezüglich ihrer Empfänglichkeit für die Pestinfektion verschieden zu verhalten. Graue Affen (*Semnopithecus entellus*) sind sehr empfänglich.

Hunde und Katzen³ sind nicht oder nur sehr wenig empfänglich.

Unempfindlich für die Infektion mit Pest haben sich erwiesen Tauben⁴, Hühner, Gänse. Nach Nuttall⁵ sind auch Igel, nach Tartakowski⁶ Kameele unempfindlich. — Über die Empfänglichkeit der verschiedensten Tierspecies für die Pestinfektion vergl. auch die Literaturübersicht von Nuttall.⁷

¹ Martini. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 38. 1901. p. 334 ff.

² Wilm. Hyg. Rundschau. 1897. p. 232.

³ Müller, Albrecht und Ghon fanden Hauskatzen der Infektion durch Fütterung zugänglich; Kolle und Martini (l. c.) vermochten Katzen auch durch Inhalation tödlich zu infizieren.

⁴ Nach de Giaksa und Gosio (*Giornale internaz. delle scienze med.* 1897. No. 7/8. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. p. 351) lassen sich Tauben durch Hungern pestempfindlich machen.

⁵ Nuttall. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 97.

⁶ Tartakowski. (Russisch). 1899. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 26. p. 278.

⁷ Nuttall. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 93 ff.

Was die Art und Weise angeht, in der der Mensch sich spontan mit der Pest infiziert, so stimmen die meisten Autoren darin überein, dass der Erreger in der Mehrzahl der Fälle durch kleine Wunden an den Extremitäten in den Körper eindringt; so soll z. B. (nach Lowson) der Mangel der Fussbekleidung bei den niederen Ständen der Chinesen vielfach verhängnisvoll werden. Nach Wilm spielt ferner die Infektion vom Darne aus eine grosse Rolle; der Autor konnte in Erbrochenem sowohl wie in Fäces den Pestbacillus sehr häufig (durch die Kultur) nachweisen. Auch durch die Atmungsorgane scheint der Pestbacillus häufig in den Körper einzudringen (vergl. oben p. 621 die Bemerkungen über die Kontagiosität der Lungenpest). Bei den Fällen von tödlicher Pestinfektion, welche im Oktober 1898 in Wien zur Beobachtung kamen, handelte es sich um primäre Lungenpest: ein Laboratoriumsdienner, welcher mit der Wartung der Versuchstiere der österreichischen Pestkommission betraut war, infizierte sich im Laboratorium auf unbekannte Weise; er erkrankte an Pestpneumonie, welche zunächst nicht sicher erkannt wurde und zur tödlichen Infektion mit Lungenpest bei einer Krankenwärterin und dem behandelnden Arzte (dem Pestforscher Dr. Franz Müller) Veranlassung gab.¹

Im Allgemeinen scheinen die Ratten (wie bereits oben bemerkt) die hauptsächlichsten Verbreiter der Krankheit zu sein. Auch Fliegen können zur Verbreitung der Krankheit beitragen: es gelang Yersin, den spezifischen Bacillus (durch Tierimpfung) in dem Körper von während der Epidemie tot aufgefundenen Fliegen nachzuweisen. Ebenso wies Ogata in dem Körper von Flöhen², die er von pestkranken Ratten gesammelt hatte, virulente Pestbacillen nach. Was die Fliegen betrifft, so sterben dieselben, wie Nuttall³ fand, wenn sie mit Pestorganen gefüttert werden, und zwar bei 12—14° C. in 7—8 Tagen, bei 23—31° C. in c. 3 Tagen. Im Wanzenleib sterben die Pestbacillen nach den Nuttallschen Ermittlungen⁴ bald ab; die Gefahr der Infektion durch Wanzenstiche dürfte also eine geringe sein.

¹ Vergl. Weichselbaum. Das österreich. Sanitätswesen. 1898. Beilage zu No. 43; ebenda Beilage zu No. 45.

² Simond (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1898. p. 674) beobachtete Übertragung der Pestkrankheit durch Flöhe von Ratte zu Ratte. — Vergl. über die Frage der Pestübertragung durch Flöhe ferner die Arbeiten von Tiraboschi (Arch. f. Hyg. Bd. 46. 1903. p. 251 ff.; ebenda Bd. 48. 1904. p. 512 ff.; Arch. de parasitol. t. 8. 1904. p. 177). Die ganze Frage ist noch nicht als geklärt anzusehen.

³ Nuttall. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 90.

⁴ Nuttall. Ebenda. p. 92, 93.

Durch Wilm¹ wurden die Pestbacillen gelegentlich in dem Wasser eines Brunnens in Hongkong nachgewiesen.

Yersin fand filtrierte (von den Bakterienzellen befreite) Kulturen des Pestbacillus wirkungslos gegenüber Versuchstieren. Dies gilt jedoch wesentlich für junge Kulturen. In älteren (mehrere Monate alten) Bouillonkulturen konnte Wernicke² giftige Eigenschaften an der von den Bakterien befreiten Kulturflüssigkeit nachweisen; durch Behandeln mit Ammoniumsulfat wurde aus ihr ein auf Mäuse sehr stark wirkendes Gift erhalten. Im Übrigen enthält die Leibessubstanz der Pestbacillen als solche giftige Körper. Über die Giftstoffe des Pestbacillus, ihre Bildung und ihre Eigenschaften ist noch wenig Sicheres bekannt. Vergl. über Giftbildung durch den Pestbacillus auch die Arbeiten von Markl.³

Kaninchen, Meerschweinchen, auch Pferde lassen sich, wie Yersin, Calmette und Borrel⁴ nachgewiesen haben, gegen die deletäre Wirkung des Pestbacillus künstlich immunisieren; bei Kaninchen und Meerschweinchen erreichten die Autoren die Immunisierung durch intravenöse oder intraperitoneale, oder auch durch subkutane Einverleibung durch einstündige Erhitzung auf 58° C. abgetöteter⁵ Pestbacillenkulturen; bei Pferden zeigten sich zu dem genannten Zwecke namentlich wiederholte intravenöse Injektionen lebender Kulturen (cf. oben p. 627) geeignet.⁶ Das Serum der künstlich immunisierten Tiere („sérum antipesteux“) hat die Fähigkeit die Immunität auf normale Individuen zu übertragen. Zuerst durch Yersin⁷ ist das Serum immunisierter Pferde 1896 in Canton und Amoy (China) auch zur Behandlung pestkranker Menschen verwendet worden. Die Herstellung

¹ Wilm. l. c. p. 294.

² Wernicke. Sitz.-Ber. d. Ges. z. Beförd. d. ges. Naturw. zu Marburg. 1898. No. 2. p. 55.

³ Markl. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. No. 18 ff.; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 401 ff.

⁴ Yersin, Calmette et Borrel. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 590, 591.

⁵ Kolle und Otto (Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 494; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 507 ff.) finden, dass bei Meerschweinchen, Ratten und Mäusen eine sicherere Immunisierung als durch abgetötete Kulturen sich durch (einmalige) Injektion kleiner Mengen abgeschwächter Kultur erreichen lässt. Die Abschwächung geschah „durch langdauernde Züchtung bei 40—41° C.“ nach dem erstgenannten, „bei 41—43° C.“ nach dem letztgenannten Citat.

⁶ Vergl. auch Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 83, 84.

⁷ Yersin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 85 ff.

von Pestheilserum geschieht namentlich durch Roux in Paris.¹ Das Serum wird von dort aus auch in trockener Form (cf. oben p. 354, 361) geliefert. Über die Wirksamkeit des Pariser Pestserums der Pestinfektion von Versuchstieren gegenüber liegen eine Reihe von Untersuchungen vor.² Die Ergebnisse derselben sind im Allgemeinen nicht geeignet, besondere Hoffnungen auf die Wirksamkeit des Serums bei dem pesterkrankten Menschen zu setzen; und auch die tatsächlichen Erfahrungen, die man in letzterer Beziehung bereits gemacht hat, sind nicht derart, dass man bisher schon von allgemein anerkannten Erfolgen der Serumtherapie der Pesterkrankung des Menschen sprechen könnte. — Von dem Pariser Serum unterscheidet sich das Lustig'sche Pestheilserum durch die Art der Herstellung des für die Immunisierung der das Serum liefernden Pferde benutzten Impfstoffes.³ Die Wirksamkeit dieses Serums bei der Pestinfektion von Versuchstieren fanden Kolle und Otto⁴ sehr gering.

Durch Haffkine sind prophylaktische Schutzimpfungen beim Menschen vorgenommen worden mit Hilfe einer aus abgetöteten Pestbacilluskulturen hergestellten Flüssigkeit⁵, die subkutan einverleibt wird. Diese Impfungen sollen unzweifelhafte Wirksamkeit besitzen, aber keinen absoluten Schutz gewähren.⁶ Wie Kolle⁷ in einigen Versuchen fand, bewirkte die subkutane Einverleibung abgetöteter Pestkulturen beim Menschen lokale und allgemeine Reaktion, ähnlich wie es bei den entsprechenden Impfungen, die mit Typhus- oder Cholera-material vorgenommen werden, der Fall ist (vergl. oben p. 540 sowie unten das Kapitel „Cholera-vibrio“).

¹ cf. Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 743.

² Siehe Kolle und Martini. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 30 ff.; R. Koch, v. Behring, R. Pfeiffer, Kolle und Martini. Klin. Jahrb. Bd. 9. 1902; Martini. Ebenda. Bd. 10. 1902; Kolle und Otto. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902.

³ Über die Herstellung vergl. Schottelius. Hyg. Rundschau. 1901. p. 168.

⁴ Kolle und Otto. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 605.

⁵ Über die Herstellung vergl. Schottelius (Hyg. Rundschau. 1901. p. 171). Es handelt sich um Bouillonkulturen, die unter Begünstigung des Oberflächenwachstums der Bacillen hergestellt, dann durch mehrstündige Erhitzung auf 65° C. abgetötet und durch Zusatz von 1/2 % Phenol konserviert sind.

⁶ Mitt. der deutschen Pestkommission aus Bombay. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 503; Bitter. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 474; Schottelius. l. c. p. 223; Bannermann. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 873 ff.

⁷ Kolle. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 146.

Der Serodiagnostik (cf. p. 541) scheinen Pesterkrankungen des Menschen kaum zugänglich zu sein. Körper, welche den Pestbacillus spezifisch agglutinieren, treten im Blute des Pestkranken erst während der Rekonvaleszenz auf¹, wie zuerst durch die deutsche Pestkommission² sowie durch Wyssokowitsch und Zabolotny³ festgestellt wurde. Das oben (p. 630) genannte Pariser Pestheilserum besitzt eine hohe spezifische agglutinierende Fähigkeit dem Pestbacillus gegenüber, und das Präparat ist deshalb von verschiedenen Seiten⁴ zur Differentialdiagnose des Pestbacillus von anderen ähnlichen Bakterienarten empfohlen worden.

Was die Pestdiagnose im Allgemeinen angeht, so können sich in der Praxis namentlich solche Fälle schwierig gestalten, in denen es sich um pestverdächtige Ratten handelt, die z. B. in vom Auslande her eintreffenden Schiffen tot aufgefunden werden. Von dem Ausfall der bakteriologischen Untersuchung hängt es in solchen Fällen wie auch im Falle des Pestverdachts vorliegender menschlicher Krankheitsfälle ab, ob entsprechende Isolierungs-, Desinfektions- etc. Massregeln zu geschehen haben, oder ob es solcher hygienischen Massnahmen nicht bedarf. Während wir nun für den Menschen pathogene Bakterienarten, die mit dem Pestbacillus verwechselt werden könnten, nicht kennen, und sich demnach die Diagnostizierung pestverdächtigter menschlicher Krankheitsfälle verhältnismässig einfach gestaltet, so sind andererseits bei Ratten schon eine ganze Reihe von krankheitserregenden Bakterienarten aufgefunden worden, welche in ihrer Form, ihrem Färbungsverhalten und in ihrer Wirkung auf die Tiere mehr oder weniger grosse Ähnlichkeit mit dem Pestbacillus besitzen. Es sei in dieser Beziehung auf die Befunde von Edington⁵, E. Klein⁶, R. O. Neumann⁷,

¹ cf. R. Pfeiffer. Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 726.

² Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 17. Sonderbeilage; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 16. 1899. p. 321.

³ Wyssokowitsch und Zabolotny. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 668.

⁴ Vergl. Kolle und Martini. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 47; Martini. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 157; Dunbar und Kister. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 130ff.

⁵ Edington (Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 889 ff.): Pestbacillen-ähnliche Bakterienart, welche 1901 als Erreger einer pestähnlichen Seuche der Ratten in Kapstadt aufgefunden wurde.

⁶ E. Klein (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 673 ff.): Pestähnliches Bakterium, „Bacterium Bristolense“, isoliert aus den Organen toter Schiffsratten.

⁷ R. O. Neumann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 455 ff.): Pestähnliche Bacillenart, gefunden in einer toten Ratte. In der Arbeit (p. 452/53)

Dunbar und Kister¹, Aujeszky² verwiesen. Die bei solchen Untersuchungen gelegentlich eintretenden Schwierigkeiten sind anschaulich namentlich von Dunbar und Kister geschildert worden. In den Kadavern von Pestratten gehen die Pestbacillen um so schneller zu Grunde, je höher die herrschende Temperatur; im Sommer halten sie sich nur wenige Tage; im Winter können sie mehrere Monate lang nachweisbar bleiben.³ — Ganz im Allgemeinen hat die zum Zwecke der Diagnosestellung auszuführende bakteriologische Pestuntersuchung, d. h. die Prüfung, ob in dem verdächtigen Material Pestbacillen vorhanden sind, sich zu erstrecken auf die direkte mikroskopische Prüfung, die Prüfung durch die künstliche Kultur (namentlich Agarplatten), die Prüfung mit Hilfe des Tierversuchs (namentlich der kutanen Verimpfung auf Meerschweinchen; cf. oben p. 626), ferner, sobald Reinkulturen gewonnen sind, auf die Prüfung der letzteren auf ihr Verhalten gegenüber einem Immunserum, welches Pestbacillen spezifisch agglutiniert (cf. oben p. 631). Hat man Schmutz, Staub, Wasser etc. auf Pestbacillen zu untersuchen, so fällt natürlich die direkte mikroskopische Untersuchung weg. Im Übrigen sei bezüglich der Pestdiagnose u. a. auf die Arbeiten von Gotschlich⁴ und von Martini⁵ verwiesen. Siehe ferner die von dem deutschen Reichskanzler den deutschen Regierungen mitgeteilte „Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Pestfälle“.⁶

Es sei hier noch bemerkt, dass in Deutschland die Aufbewah-

findet sich auch die Literatur über pestähnliche, rattenpathogene Bakterien zusammengestellt.

¹ Dunbar und Kister (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 140): Fall von Mischinfektion einer Ratte mit dem Pestbacillus und einer anderen, ähnlichen Bakterienart.

² Aujeszky (Ebenda. p. 603 ff.): Pestähnliche Rattenseuche. Ausstrichpräparate aus den Organen zeigten pestbacillenähnliche Bakterien.

³ Vergl. die Mitteilungen von Yamada und Nakano (1902; ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 523); Maassen (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 19. 1903. p. 508 ff.); Otto (Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 348); Zlatogoroff (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 575).

⁴ Gotschlich. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 35. 1900. p. 230 ff.

⁵ Martini. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 153 ff.

⁶ Abgedruckt in Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 18. 1901. p. 130 ff. (Der „Anleitung“ geht [p. 128] eine „Anweisung zur Entnahme und Versendung pestverdächtiger Untersuchungsobjekte“ vorher.) Ferner auch abgedruckt in „Anweisung des Bundesrats zur Bekämpfung der Pest vom 28. Januar 1904 nebst den dazu erlassenen preussischen Ausführungsvorschriften vom 26. November 1902. Amtliche Ausgabe.“ Berlin. Richard Schoetz. 1905. (Preis M. 0,60). p. 56 ff.

rung von lebenden Erregern der Pest sowie die Vornahme von wissenschaftlichen Versuchen mit diesen Erregern nur mit Erlaubnis der Landes-Centralbehörde gestattet ist. Die Erlaubnis wird u. a. nur dann erteilt, wenn für die genannten Arbeiten besondere Räume vorhanden sind, für deren Beschaffenheit und Einrichtung bestimmte Vorschriften erlassen worden sind. Durch die vorgenannten Bestimmungen werden nicht betroffenen Untersuchungen des behandelnden Arztes, die zu ausschliesslich diagnostischen Zwecken geschehen.¹

24. Der Bacillus des grünen oder blauen Eiters.

Der Bacillus des grünen oder blauen Eiters (*Bacillus pyocyaneus*, *Bacterium aeruginosum*) ist die Ursache des öfters zu beobachtenden spontanen Grün- oder Blauwerdens des Eiters und der Verbandstoffe in Krankenanstalten. Aus derartigem Eiter kann er durch das Plattenverfahren leicht in Reinkultur gewonnen werden.

Der Bacillus *pyocyaneus* wurde zuerst von Gessard² (1882) gesehen.

Der Bacillus ist ein kleines, schlankes Stäbchen von der Länge des Mäusesepticaemiebacillus, aber etwas dicker als dieser (Flügge³), welches einzeln oder in kleinen Verbänden auftritt und lebhafte Eigenbewegung besitzt. Das Stäbchen trägt eine einzige Geissel (Loeffler⁴), welche sich nach den oben (p. 133 ff.) besprochenen Geisselfärbungsmethoden mikroskopisch darstellen lässt.

Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich (nach meinen Erfahrungen) der Bacillus *pyocyaneus* nicht.

Der Bacillus ist fakultativ anaërob.⁵ Er wächst auf den gewöhnlichen Nährböden, und zwar bei Zimmertemperatur sowohl wie bei Brüttemperatur; bei der letzteren wächst er schneller.

Auf der Gelatineplatte bilden die Kolonien unregelmässig

¹ Die vorgenannten Bestimmungen findet man abgedruckt in der oben (p. 632, Anm. 6) citierten „Anweisung des Bundesrats etc.“ p. 81 ff.

² Gessard. *Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris.* t. 94. 1882. — Die Literatur über den *Bac. pyocyaneus* siehe u. a. bei Jakowski (*Zeitschr. f. Hyg.* Bd. 15. 1893. p. 474—479).

³ Flügge, *Die Mikroorganismen.* 2. Aufl. Leipzig. 1886. p. 286.

⁴ Loeffler. *Centr. f. Bakt.* Bd. 7. 1890. p. 634.

⁵ Das Wachstum bei Sauerstoffzutritt ist aber besser als das bei Sauerstoffabschluss. Bei Züchtung unter Abschluss von Sauerstoff bleibt die Farbstoffproduktion aus (Jakowski. l. c. p. 481).

begrenzte, flach ausgebreitete Beläge, in deren Bereich die Gelatine mässig schnell verflüssigt wird, während die Umgebung sehr bald eine grüne Fluorescenz annimmt. Dementsprechend gestaltet sich auch das Wachstum der Stichkultur. Auch hier tritt lebhaft grüne Fluorescenz ein.

Nährbouillon, die mit dem *Bac. pyocyaneus* beimpft wird, trübt sich und zeigt, zuerst an der Oberfläche, schön gelbgrüne Färbung.¹

Auf der Agaroberfläche bildet der *Bacillus* weissgraue Beläge, unter denen der Nährboden grün gefärbt wird. Bezüglich der Farbstoffproduktion kommt es jedoch auf die Zusammensetzung des Nährbodens an; man beobachtet gelegentlich Agarnährboden, auf dem die Farbstoffproduktion ausbleibt. Die Gründe für dieses wechselnde Verhalten des Nährbodens sind noch nicht genügend bekannt (vergl. auch weiter unten).

Glycerin-Agar, mit dem *Bacillus* beimpft, färbt sich zunächst schön blau, wird dann allmählich immer dunkler, fast undurchsichtig.

Auf Kartoffeln entstehen dicke, gelbgrüne bis bräunliche Überzüge, in deren Umgebung die Kartoffel sich grün färbt.

Der *Bacillus* vermag mehrere Farbstoffe zu bilden; die wichtigsten sind das blaue, in Chloroform lösliche Pyocyanin und ein fluorescierender grüner, in Chloroform unlöslicher Farbstoff. Die Natur des im Einzelfalle gebildeten Farbstoffes ist (wie bereits oben angedeutet) von der jeweiligen Zusammensetzung des Nährbodens abhängig²; andererseits bildet der *Bacillus pyocyaneus* vielleicht auch Varietäten, welche sich in der Farbstoffproduktion von einander unterscheiden.³ Zuerst ist P. Ernst⁴ für das Bestehen von Varietäten des *Bacillus pyocyaneus*

¹ cf. Jakowski. l. c. p. 482.

² Gessard (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. p. 810, 811) ist der Ansicht, dass zur Bildung des grünen fluorescierenden Farbstoffes es nötig ist, dass der Nährboden eine gewisse Menge phosphorsauren Salzes enthält. Gessard (Ebenda. 1902. p. 325, 317) konstatierte unter Umständen auch die Bildung eines rotbraunen Pigmentes; hierzu ist die Anwesenheit von Tyrosin im Nährboden notwendig, welches durch das von dem *Bacillus* gebildete Enzym „Tyrosinase“ (vergl. auch Gessard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 830) in das rotbraune Pigment umgebildet wird. Nach Noesske (Beitr. z. klin. Chir. Bd. 18. 1897. Sep.-Abdr. p. 26; Arch. f. klin. Chir. Bd. 61. 1900) ist zur Bildung des Pyocyanins das Vorhandensein von Magnesium und Schwefel im Nährboden notwendig (vergl. auch K. Thumm. Arb. a. d. Bakt. Inst. d. techn. Hochsch. zu Karlsruhe. 1895. — ref. in A. Kochs Jahresbericht. 1895. p. 77 ff.).

³ cf. Gessard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. No. 2.

⁴ P. Ernst. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887.

(„Bac. pyoc. α “ und „Bac. pyoc. β “) eingetreten: Die α -Varietät produziert einen gelbgrünen Farbstoff, verflüssigt die Gelatine langsam und lässt die ganze, auch die unverflüssigte Gelatine grün fluorescieren; die β -Varietät produziert einen blaugrünen Farbstoff, verflüssigt die Gelatine schnell und hat sehr wenig fluorescierende Kraft.¹

Sporenbildung existiert bei dem Bacillus pyocyaneus nicht. Der Bacillus bildet giftige Stoffwechselprodukte.

Über hämolytische Eigenschaften der Kulturen des Bac. pyocyaneus haben Bulloch und Hunter² sowie Lubenau³ berichtet; durch Jordan⁴ ist die Existenz eines hämolytischen Giftes des Bacillus wieder in Zweifel gezogen worden. Über bakteriolytische Fähigkeit von Stoffwechselprodukten des Bacillus haben wir bereits oben (p. 89) gesprochen.

Der Bacillus pyocyaneus vermag, wie die Untersuchungen von Ledderhose⁵ und von Charrin⁶ gezeigt haben, im Körper empfänglicher Tiere sich zu vermehren. Am intensivsten wirkt die intravenöse Einverleibung, weniger intensiv die intraperitoneale oder subkutane. Besonders empfänglich sind Kaninchen und Meer-schweinchen. Nach subkutaner Injektion nicht zu kleiner Mengen frischer Bouillonkultur gehen die Tiere unter Entwicklung lokaler eitriger Entzündung bald zu Grunde; bei intraperitonealer Einverleibung entsteht eitrige Peritonitis.

Bei fortgesetzten Übertragungen von Tier zu Tier scheint die Virulenz des Bacillus zuzunehmen.

Auch für den Menschen scheint der Bacillus pyocyaneus unter Umständen pathogen werden zu können; nach H. Kossel gilt dies besonders für das Kindesalter.⁷

¹ Noesske (l. c. 1897. Sep.-Abdr. p. 22) hat sich auf Grund seiner Studien gegen die Existenz von Varietäten des Bacillus ausgesprochen.

² Bulloch und Hunter. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 875; die Autoren nennen das hämolytische Gift „Pyocyanolysin“.

³ Lubenau. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 364.

⁴ E. O. Jordan. Ges. amerik. Bakteriologen. 1902. (Autorref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 274). Der Autor glaubt die beobachtete Hämolyse auf den Alkaligehalt der entsprechenden Kulturen beziehen zu sollen.

⁵ Ledderhose. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 28. 1888.

⁶ Charrin, La maladie pyocyanique. Paris. 1889. — Vergl. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1889. p. 329.

⁷ Bezüglich der Literatur über diese Frage cf. H. Kossel (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 368); siehe ferner u. a. Escherich und Blum (Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 113 ff. und 117 ff.): Fälle von Pyocyaneusinfektionen bei Säuglingen. — M. Wassermann (Virch. Arch. Bd. 165. 1901. p. 342 ff.) be-

Durch Einverleibung kleiner Kulturmengen sowie durch Einverleibung der bakterienfreien Stoffwechselprodukte des *Bacillus* lassen sich Versuchstiere gegen die *Pyocyaneus*-Infektion immunisieren. An dem Blutserum des immunisierten Kaninchens (im Gegensatz zu dem Serum normaler Kaninchen) stellten zuerst Charrin und Roger¹ baktericide Eigenschaften dem *Bacillus pyocyaneus* gegenüber fest (cf. oben p. 369). A. Wassermann² gelang es, principiell verschiedenartig wirkende *Pyocyaneus*-Immunsera zu gewinnen: Wenn die Tiere nämlich mit Hülfe des löslichen Giftes des *Bacillus* immunisiert werden, so wird ein Serum aus ihrem Blute erhalten, welches nicht allein baktericid, sondern auch antitoxisch wirkt (vergl. auch oben p. 369); wenn die Immunisierung dagegen mit Hülfe der lebenden Bakterien geschieht, so resultiert ein Serum, welches nur baktericid, nicht antitoxisch wirkt. Nach A. Wassermann³ werden *Pyocyaneus*-Bacillen, die in die Bauchhöhle eines immunisierten Tieres (Meerschweinchen) eingebracht werden, dort unbeweglich, quellen dann auf und „schmelzen wie Wachs in heissem Wasser“. Es spielen sich hier also analoge Vorgänge ab denen, die man bei entsprechenden Choleraversuchen beobachtet (cf. oben p. 368 sowie das unten folgende Kapitel).

Bonjean⁴ hat eine besondere Methode ausgearbeitet, den *Bac. pyocyaneus* im Wasser nachzuweisen; er legt dem Nachweise besondere Bedeutung für die Beurteilung eines Trinkwassers bei.

obachtete eine epidemieartige Häufung von Fällen septischer Nabelinfektion Neugeborener (11 Fälle); als infektiöses Agens kann hier nach der Untersuchung nur der *Bac. pyocyaneus* in Frage kommen. — Schwere diarrhoische bzw. dysenterische Affektionen beim Menschen, die wahrscheinlich durch den *Bac. pyocyan.* veranlasst waren, beobachteten u. a. Kurth (Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 924) sowie Lartigau (Journ. of exp. med. vol. 3. 1898. p. 595ff.); ferner ist der *Bac. pyocyaneus* bei Erkrankungen des Ohres u. s. w. nachgewiesen worden; über einen Fall, in welchem der *Bacillus* (bei einem 13jähr. Knaben) mit Wahrscheinlichkeit als Erreger einer Pneumonie aufgetreten ist, hat Soltmann (Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 73. 1902) berichtet. — Vergl. auch die Literatur über das Vorkommen des *Bac. pyocyaneus* in der Pathologie des Menschen bei Lartigau (l. c.) sowie bei M. Wassermann (l. c.).

¹ Charrin und Roger. cf. Bouchard. 10. internat. med. Congr. Berlin. 1890. Verhandl. Bd. 1. p. 54. (Siehe auch oben p. 369, Anm. 4.)

² A. Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 275.

³ A. Wassermann. Ebenda. p. 284.

⁴ Bonjean. Ann. d'hyg. publ. t. 42. 1899. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 28. p. 600.

Weissenberg¹ hat denitrifizierende Fähigkeit² an dem *Bac. pyocyaneus* festgestellt.

Nach den Untersuchungen von Růžička³ steht der *Bac. pyocyaneus* in seinen Eigenschaften dem in faulenden Flüssigkeiten, in Wasser etc. anzutreffenden *Bacillus fluorescens liquefaciens* sehr nahe.

25. Der Kommabacillus der Cholera asiatica (Choleravibrio).

Im Jahre 1883 wurde durch Rob. Koch⁴ ermittelt, dass in allen Fällen von Cholera asiatica eine ganz bestimmte Bakterienart gefunden wird, und dass diese Bakterienart ausschliesslich bei Cholera asiatica vorkommt. Man findet in den Ausleerungen von Cholerakranken kommaförmig gekrümmte, lebhaft bewegliche Bakterien („Kommabacillen der Cholera“, „Choleravibrionen“, „Cholerabacillen“); in der frischen Choleraleiche findet man sie ebenfalls im Darminhalt, ferner in dem Gewebe der Darmwand, sonst jedoch — in bei Weitem der grössten Mehrzahl der Fälle — nirgends im Körper. (In vereinzelten Fällen sind Cholerabakterien auch in anderen Organen gefunden worden. So berichtet z. B. Babes⁵, dass er die Cholerabakterien öfters in der Niere von Choleraleichen angetroffen habe. Ähnliche Befunde sind auch von anderen Seiten publiciert worden.)

¹ Weissenberg. Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 170.

² Weissenberg stellte fest, dass der *Bacillus* in zuckerfreier alkalischer Nährlösung bei Sauerstoffmangel Nitrit unter Entweichen von freiem Stickstoff zu zerstören vermag (cf. auch oben p. 83).

³ Růžička. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 11 ff.; Arch. f. Hyg. Bd. 34. 1898. p. 149 ff.; ebenda Bd. 37. 1899. p. 1 ff.

⁴ R. Kochs Berichte: aus Alexandrien vom 17. Sept. 1883 (Deutsche med. Wochenschr. 1883. p. 615), aus Suez vom 10. Nov. 1883 (ebenda p. 743), aus Calcutta vom 16. Dec. 1883 (Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 63), aus Calcutta vom 7. Januar 1884 (ebenda p. 111), aus Calcutta vom 2. Febr. 1884 (ebenda p. 191), aus Calcutta vom 4. März 1884 (ebenda p. 221). Ferner: Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Erstes Jahr. 1884 (Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 499, 519); Zweites Jahr. 1885 (Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 37. A [60 Seiten]). Ferner: R. Koch und Gaffky. Bericht über die Tätigkeit der zur Erforschung der Cholera im Jahre 1883 nach Egypten und Indien entsandten Kommission (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 3. 1887).

⁵ V. Babes. 6. internat. Congr. f. Hyg. und Demogr. Wien 1887. Verhandl. Heft 18. p. 78.

Der *Cholera vibrio* ist ein kommaförmig gekrümmtes Stäbchen, welches in seiner Länge die Hälfte bis zwei Drittel eines Tuberkelbacillus erreicht, aber dicker als dieser ist. Die Organismen werden meist einzeln angetroffen, und zwar (wenn sie sich in lebensfrischem Zustande befinden) in lebhafter Bewegung. Fig. 59 auf Taf. X zeigt die Cholera vibrionen in einem Ausstrichpräparate von Darmentleerungen des cholera-kranken Menschen. Man sieht die Vibrionen hier einzeln liegen. In künstlichen Kulturen, besonders wenn der Nährboden bereits anfängt erschöpft zu werden, kommt es — und zwar dadurch, dass die Kommabacillen nach der Teilung nicht mehr aus einander fallen — auch zur Bildung spirillenförmiger Gebilde. Auf Fig. 60, Taf. X, sind Spirillen abgebildet, welche sich in der erwähnten Weise gebildet haben. Die Spirillenbildung fasst man als eine Involutionerscheinung auf. Man trifft die „Spirillen“, wie gesagt, in künstlichen Kulturen häufig. In dem Darmgewebe der Choleraleiche sind sie, soviel bekannt, nur ein einziges Mal, durch H. Kühne¹, gefunden worden.

Bei der Betrachtung der nach Präparaten aus jungen Reinkulturen hergestellten Photogramme Fig. 61 und 62 auf Taf. XI, die weiterhin noch besprochen werden sollen, fällt es ohne Weiteres auf, dass nicht alle abgebildeten Bakterienzellen die typische Kommaform besitzen. Es ist das eine Beobachtung, die man bei jedem einzelnen Präparate, welches man sich von Cholera-bakterien herstellt, machen wird. Immer wird man — in dem einen Falle mehr, in dem anderen weniger — Zellen finden, die von der typischen Kommaform abweichen und sich in der Gestalt gerade gestreckten Stäbchen nähern. Hat man künstliche Kulturen vor sich, so findet man im Allgemeinen die Kommaform um so ausgeprägter, je jünger und lebensfrischer die Kultur ist, je weniger bereits Erschöpfung des Nährbodens eingetreten ist.

Durch Loeffler² sind an dem *Cholera vibrio* endständige Geisseln nachgewiesen worden; jedes Komma besitzt eine einzige Geissel, welche an dem einen Ende angeheftet ist. (Von einzelnen Autoren³ ist das gelegentliche Vorkommen von mehreren Geisselfäden an den einzelnen Zellen des *Cholera vibrio* angegeben worden.)

¹ H. Kühne, cf. A. Pfeiffer. Deutsche med. Wochenschr. 1887. No. 11.

² Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 218.

³ Nicolle und Morax. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 559; Gruber. Arch. f. Hyg. Bd. 20. 1894. p. 128; Kluczenko und Kamen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 497 und ebenda Taf. XIII, Phot. 4; Bunge. Fortschr. d. Med. 1894. p. 930; Rappin. Monographie. Paris. 1895 (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. p. 645).

Die mikroskopische Darstellung der Geisseln ist oben (p. 133 ff.) ausführlich besprochen. Auf Taf. XI, Fig. 61, ist ein nach der Loeffler'schen Methode hergestelltes Präparat von Choleravibrionen dargestellt, welches die Geisseln deutlich erkennen lässt. Die Choleravibrionen erscheinen in dem Photogramm Fig. 60 (in gewöhnlicher Weise gefärbtes Präparat) erheblich dünner als in der Fig. 61 (nach der Loeffler'schen Geisselfärbungsmethode behandeltes Präparat). Der Grund dafür ist, wie wir bereits oben (p. 140) erörterten, der, dass in dem ersteren Präparate nur der Protoplasmakörper, der Kern der Bakterienzellen gefärbt ist, während in dem letzteren Präparate auch die Hülle, die Membran der Zellen die Färbung angenommen hat. — Ein anderes nach der Loeffler'schen Geisselfärbungsmethode behandeltes Choleravibrionenpräparat zeigt Photogramm Fig. 62. Hier sind ausser den Geisselfäden auch die Hüllen der einzelnen Vibrionen deutlich sichtbar (vergl. oben p. 140).

Nach der Gram'schen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der Choleravibrio nicht.

Der Choleravibrio wächst auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden; er wächst bei Zimmertemperatur sowohl wie bei Brüttemperatur, bei letzterer aber erheblich schneller. Er wächst am besten in Gegenwart von Sauerstoff, kann aber auch Sauerstoffmangel ertragen.

Oben (p. 191) haben wir schon erwähnt, dass der Choleravibrio stets eine alkalische Reaktion des künstlichen Nährbodens beansprucht. Vor Allem kommt dieser Punkt bei Nährgelatine, welche bei Cholerauntersuchungen verwendet werden soll, in Betracht. Verschiedene Nährgelatinen, die sich — bei im Übrigen gleicher Zusammensetzung — in der chemischen Reaktion von einander unterscheiden, zeigen stets ein differentes Wachstum der eingesäeten Choleravibrionen. Im Allgemeinen gibt es ein Optimum der Alkaleszenz, einen Alkaleszenzgrad, bei welchem der Choleravibrio am besten gedeiht.¹

¹ Dahmen (Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 620) findet, dass der beste Alkaleszenzgrad dadurch erreicht wird, dass man der kochenden, zunächst (unter Verwendung von Lakmuspapier) genau neutralisierten Gelatine auf 100 ccm 1 g krystallisiertes kohlen-saures Natron zusetzt. — Flüge (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 195) gibt folgende Vorschrift für die Alkalisierung der Nährböden: Zu 1 l Bouillon sind 35 ccm, zu 1 l Nährgelatine 55 ccm einer Sodalösung zuzufügen, welche 10,6% durch Glühen von Natriumbikarbonat hergestellte Soda enthält. — Gruber (Arch. f. Hyg. Bd. 20. 1894. p. 130) verwendet eine 10 proc. Nährgelatine, die eben bis zum Eintritt der Rosolsäurereaktion alkalisiert ist. — In der „Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle“, die der preuss.

Entfernt sich die chemische Reaktion der Gelatine von diesem Optimum, wird die Alkaleszenz geringer, so wächst der *Cholera vibrio* langsamer (natürlich ist dann auch die eintretende Verflüssigung eine verzögerte¹); und bei neutraler oder gar schwach saurer Reaktion des Nährbodens wird das Wachstum ein minimales oder kann selbst gänzlich ausbleiben.

Auf der Gelatineplatte bildet der *Cholera vibrio* bei passenden Temperaturverhältnissen (cf. weiter unten) zunächst rundlich gestaltete, nicht glatt, sondern etwas unregelmässig, höckerig begrenzte Kolonien, deren Inhalt ausgesprochen grobkörnig ist: bei 100facher Vergrösserung erscheinen die Kolonien „wie mit kleinen Glasstückchen bestreut“ (Koch). Die Kolonien sind zunächst im Ganzen hell, werden dann, in Folge der Vermehrung der Organismen, in der Mitte etwas undurchsichtiger, in der Durchsicht also dunkler, und zeigen sich in späteren Stadien ihrer Entwicklung am Rande häufig wie mit einem Kranze sehr feiner radiär gerichteter Spitzen besetzt. Auf Taf. XI, Fig. 63 und 64, sind Plattenkolonien des *Cholera vibrio* bei 100facher Vergrösserung dargestellt. Fig. 63 zeigt eine Platte nach 30stündigem Wachstum bei Zimmertemperatur. Man sieht hier an den scharf eingestellten Kolonien deutlich das grobkörnige Gefüge und den unregelmässigen Rand. Auf Fig. 64 sind 2 Kolonien, die eine nach 48stündigem, die andere nach 72stündigem Wachstum, dargestellt; die letztere zeigt den mit feinen Spitzen besetzten Rand. Hand in Hand mit dem Wachstum geht eine, nicht sehr schnelle, Verflüssigung der Gelatine. Die Platte zeigt dann an dem

Kultusminister im Erlass vom 6. Novbr. 1902 (abgedruckt Zeitschr. f. Med.-Beamte 1903. Beilage p. 18 ff.; abgedruckt ferner in „Anweisung des Bundesrats zur Bekämpfung der Cholera vom 28. Januar 1904 etc.“ Amtliche Ausgabe. Berlin. Richard Schoetz. 1905. [Preis M. 0,60] p. 53) gegeben hat, findet sich folgendes Recept für die Herstellung der Nährgelatine:

$\frac{1}{2}$ kg in Stücken gekauftes und im Laboratorium zerkleinertes fettfreies Rindfleisch wird mit 1 l Wasser angesetzt, 24 Stunden lang in der Kälte oder 1 Stunde lang bei 37° digeriert und durch ein Sehtuch gepresst. Von diesem Fleischwasser wird 1 l mit 10 g Peptonum siccum Witte und 5 g Kochsalz versetzt, $\frac{1}{2}$ Stunde lang gekocht, mit Soda-lösung alkalisch gemacht, $\frac{3}{4}$ Stunden lang gekocht und filtriert.

Zu 1 l der so erhaltenen Fleischwasserpeptonbrühe werden 100 g Gelatine gesetzt, bei gelinder Wärme gelöst, alkalisch gemacht — die erforderliche Alkaleszenz wird erreicht, wenn nach Herstellung des Lakmusneutralpunktes zu 100 cem Gelatine 3 cem einer 10 proc. Lösung von krystallisiertem kohlensauren Natron zugesetzt werden —, $\frac{3}{4}$ Stunden lang im strömenden Dampf erhitzt und filtriert.

¹ cf. E. Fraenkel. Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 46.

Orte der einzelnen Kolonien leichte trichterförmige Einsenkungen, welche das Zeichen dafür sind, dass an diesen Stellen mehr von dem Wassergehalt der Gelatine durch Verdunstung verloren gegangen ist als an den übrigen Stellen, d. h. dass hier Verflüssigung der Gelatine eingetreten ist (cf. oben p. 227).

Oben sahen wir schon, dass auf der einen Gelatine die Choleravibrionen schneller wachsen und demgemäss auch schneller Verflüssigung bewirken als auf der anderen. Geht nun die Verflüssigung der Gelatine sehr energisch vor sich, so sieht man häufig bereits am zweiten oder dritten Tage die Kolonien am Rande ganz unregelmässig zerklüftet, mit feinen Anhängseln versehen etc. Diese Erscheinung, welche besonders bei hoher Aussentemperatur beobachtet wird, ist einfach so zu deuten, dass die (eigenbeweglichen) Cholerabakterien in die die Kolonie umgebende Gelatine, welche durch den Verflüssigungsprocess weicher zu werden beginnt, hier und da aktiv hineinwandern und sich dort dann weiter vermehren. In diesem Sinne ist auch eine Erscheinung zu deuten, die man an sehr dicht besäeten Choleraplatten (und auch an Platten anderer eigenbeweglicher verflüssigender Bakterien), und zwar ebenfalls besonders bei hoher Sommertemperatur, häufig beobachtet: Man sieht nach 24 stündigem Wachstum die Platte bei mikroskopischer Betrachtung von sehr kleinen, äusserst dicht liegenden, ganz unregelmässig gestalteten, nicht rund geformten, sondern meist mit feinen, spitzen, zipfelartigen Ausläufern versehenen Kolonien erfüllt; diese Kolonien sind deshalb in so unregelmässiger Weise gewachsen, weil die durch den Verflüssigungsprocess, event. auch durch die hohe Aussentemperatur, in ihrer Konsistenz geschädigte Gelatine den eigenbeweglichen Bakterienzellen beliebige Ortsveränderungen gestattet. — Andererseits können die Cholerakolonien unter entgegengesetzten Bedingungen (bei besonders niedriger Aussentemperatur und dadurch bedingter besonders fester Konsistenz der Gelatine) ein von dem normalen in anderer Richtung abweichendes Aussehen darbieten: sie zeigen unter solchen Verhältnissen weder den unregelmässigen Rand noch das grobgranulierte Innere, sondern sie sind glatt begrenzt, ihr Inhalt ist homogen. (Die feste Konsistenz der Gelatine gestattet den Vibrionen nur äusserst geringe Bewegungen, und damit entfällt die Möglichkeit der Ausbildung von Ausbuchtungen etc. an den Grenzen der Kolonie.) Man sieht also, dass behufs des Zustandekommens der typischen Erscheinungsweise der Cholerakolonie die Temperaturbedingungen zweckmässige sein müssen; eine Temperatur von $21 - 22^{\circ} \text{C}$. dürfte in dieser Beziehung etwa das Optimum darstellen; ein auf diese Temperatur einzustellender, sicher funktionierender

Brütschrank (vergl. oben p. 261) ist für sachgemässe Cholerauntersuchungen kaum zu entbehren.

Das Wachstum der Cholera-vibrien in der Gelatinestichkultur ist ein dem Wachstum auf der Platte entsprechendes. Man findet auch hier eine (in der Regel langsame) Verflüssigung, namentlich der obersten Teile des Stiches. In dem obersten Teile des Impfstiches kommt es sehr bald zur Bildung einer trichterförmigen Einsenkung der Gelatine; von der Seite her betrachtet sieht man den Impfstich an dieser Stelle erweitert, die Gelatine schliesst hier eine mit der äusseren Luft kommunizierende runde Luftblase ein. Nach unten zu geht der Trichter über in den nur wenig erweiterten, nur wenig verflüssigten Stichkanal, der den grössten Teil der in der Kultur gewachsenen Bakterienmasse in Form eines zierlich aufgedrehten Fadens enthält. Später wird dann allmählich die gesamte Gelatine verflüssigt.

Auf der Agaroberfläche wachsen die Cholera-vibrien in Form eines grauweissen, saftig glänzenden, transparenten (cf. oben p. 235) Überzuges. Auf Agarplatten oberflächlich aufgeimpfte Cholera-vibrien wachsen zu runden Kolonien aus, welche ein eigentümlich hellgraubraunes, transparentes Aussehen haben (Koch).¹

In Bouillonkulturen bilden die Cholera-vibrien ausser einer allgemeinen Trübung der Flüssigkeit häufig (aber nicht immer) oberflächliche Kahmhäute. Das Letztere kann man auch in älteren Gelatinestichkulturen beobachten.

In Peptonwasser (cf. oben p. 205) ist das Wachstum des Cholera-vibrio dem in Nährbouillon ähnlich, aber gewöhnlich etwas weniger kräftig.

In Traubenzucker-Bouillon wächst der Cholera-vibrio unter Bildung von linksdrehender Milchsäure (nach Untersuchungen, die im Rubnerschen Institut von Kuprianow² und von Gosio³ ausgeführt wurden). Wie Gosio⁴ konstatierte, entsteht bei der Zerlegung des Traubenzuckers durch den Cholera-vibrio neben der Linksmilchsäure noch Essigsäure und Buttersäure.

Blutserum wird durch die Vibrien langsam verflüssigt.

Auf Kartoffeln wachsen die Cholera-vibrien bei Temperaturen unter 21—22° C. gewöhnlich nicht. Bei 22° C. bildet sich ein weissgelblicher bis bräunlichgelber, honigähnlicher, saftig glänzender Belag.

¹ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 330.

² Kuprianow. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 288.

³ Gosio. Ebenda. Bd. 21. 1894. p. 120.

⁴ Gosio. Ebenda. Bd. 22. 1894. p. 11.

Dasselbe Aussehen hat auch die bei Brüttemperatur gezüchtete Kartoffelkultur; nur geht hier das Wachstum schneller vor sich. Auf manchen Kartoffelsorten scheint der Choleravibrio schlecht oder überhaupt nicht zu wachsen. Hier hat man mit Vorteil die Alkalisierung der Kartoffelfläche mit Hülfe von Sodalösung (cf. p. 211) angewandt; ein vortrefflicher Nährboden für den Choleravibrio wird auch erzielt, wenn man die Kartoffelstücke mit einer etwa 3 proc. Kochsalzlösung imprägniert oder noch besser sie damit kocht.¹

Über das Verhalten der Cholerabakterien in (sterilisierter) Milch lauten die Angaben der Autoren einander widersprechend. (Während manche Autoren finden, dass die Milch durch das Wachstum der Cholerabakterien keine sichtbare Veränderung erleidet, konstatieren Andere Gerinnung der Milch, event. mit nachfolgender Peptonisierung.)

Dauerformen sind bei den Choleravibrien nicht bekannt. Die von Hueppe² statuierte „Arthrosporenbildung“ hat mit der Bildung irgendwie besonders resistenter Fruchtformen jedenfalls nichts zu tun (cf. oben p. 21). In alten Kulturen findet man häufig kleine Körnchen, Kugeln, ferner allerhand Missbildungen. Diese Dinge sind samt und sonders als Involutionsformen aufzufassen (vergl. Fig. 60, Taf. X).

Die Choleravibrien verlangen, wie bereits wiederholt hervorgehoben wurde, zu ihrem Gedeihen einen schwach alkalischen Nährboden; gegen die geringsten Mengen freier Säure (namentlich Mineralsäure) verhalten sie sich sehr empfindlich. Ein Zusatz von 0,07—0,08 % Salz- oder Salpetersäure zum neutralen Nährboden hemmt bereits die Entwicklung (Kitasato).³ Diese Empfindlichkeit gegen Säuren ist der Grund, weshalb die Choleravibrien den normalen Magen des Menschen gewöhnlich nicht lebensfähig zu passieren vermögen.⁴ Dasselbe gilt auch, wie wir sehen werden, für Versuchstiere.

Ausser gegen Säuren verhalten sich die Choleravibrien auch gegen alle übrigen chemischen Desinfektionsmittel, ferner gegen höhere Temperaturen und gegen das Austrocknen ausser-

¹ cf. Voges. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. No. 17; B. Fischer. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 542.

² Hueppe. Fortschr. d. Med. 1885. No. 19.

³ Kitasato. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1888.

⁴ Über die Wirkung des menschlichen Magensekrets auf den Choleravibrio vergl. auch die Untersuchungen von Schultz-Schultzenstein (Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 785 ff.). Ein Gemisch von Pepsin und Salzsäure wirkt hiernach viel energischer als Salzsäure allein.

ordentlich empfindlich. Nach Forster¹ tötet eine wässrige Sublimatlösung vom Gehalte 1:3 000 000 Cholerabakterien in 5 Minuten, eine Lösung vom Gehalte 1:30 000 000 dieselben in 10 Minuten ab. (Vergl. hierzu allerdings die oben, p. 52, besprochenen neueren Feststellungen.) Oben (p. 47) erwähnten wir bereits, dass ein drei Stunden langes wirkliches Trockenliegen die Choleravibrionen tötet. Im feuchten Zustande, z. B. in künstlichen Reinkulturen (namentlich auf der Agaroberfläche), kann man die Choleravibrionen mehrere Monate lang lebensfähig erhalten. — Zur Desinfektion von Cholera-Stühlen hat das preussische Kultusministerium² seinerzeit Kalkmilch empfohlen. (Dieselbe wird aus 1 l zerkleinerten reinen gebrannten Kalkes und 4 l Wasser hergestellt und zu ungefähr gleichen Teilen mit den Dejekten vermischt. Das Gemisch soll dann mindestens 1 Stunde stehen bleiben, ehe es als unschädlich beseitigt werden darf. Vergl. auch oben p. 57, Anm. 4.) Über Desinfektion bei Cholera vergl. im Übrigen die (bereits oben p. 640, Anm., citierte) „Anweisung des Bundesrats zur Bekämpfung der Cholera vom 28. Januar 1904 etc.“³ — Gegen die Einwirkung sehr niedriger Kältegrade sind Cholerabakterien sehr widerstandsfähig.⁴

Die Choleravibrionen sind fakultative, gelegentliche Parasiten. Sie finden ohne Zweifel draussen in der Natur an geeigneten Stellen die Bedingungen für ihr Fortkommen. Dies gilt namentlich für die Länder, in denen die Cholera endemisch ist.

Koch fand (cf. oben p. 279) die Choleravibrionen 1884 in dem Wasser eines ostindischen Tank. Weitere Befunde von Choleravibrionen in Wasser sind von Koch und anderen Autoren gelegentlich späterer Epidemien, namentlich seit dem Jahre 1892, gemacht worden.⁵ Im

¹ Forster. Hgy. Rundschau. 1893. p. 722.

² cf. E. Pfuhl. Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 879.

³ Berlin. Rich. Schoetz. 1905. p. 58 ff.

⁴ Vergl. Brehme. Arch. f. Hyg. Bd. 40. 1901.

⁵ Cholerabakterien wurden im Hafenwasser von Marseille, ferner in einem Wasserbehälter in Montevideo, aus dem an Cholera erkrankte Soldaten ihr Wasser entnommen hatten, aufgefunden (cf. Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. p. 166). Ferner fanden Cholerabakterien: C. Fraenkel (Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 41) im Wasser des Duisburger Zollhafens; Biernacki (Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 42) in Brunnenwasser in Lublin; Lubarsch (Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 43) im Wasser des Kielraumes eines Elbschleppdampfers, der von Hamburg kam; Loeffler (Greifswalder med. Verein. 3. Dec. 1892. — Centr. f. Bakt. Bd. 13. p. 383) in Brunnenwasser in Demmin; Koch (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 337 und 417) gelegentlich der Winterepidemien 1892/93 im Hamburger Elbwasser, in einem Brunnen in Altona und in dem Wasser innerhalb des dortigen Filterwerks,

Allgemeinen aber kommen die Choleravibrien in gewöhnlichem Wasser nicht gut weiter. Sie werden (cf. oben p. 280) von den Wasserbakterien bald überwuchert und unterdrückt.

Eine merkwürdige Beobachtung bezüglich des Verhaltens von Wasser zu den Cholerabakterien hat Hankin¹ (1896) aus Indien berichtet: Das Wasser der indischen Flüsse Ganges und Jumna wirkt abtötend auf den Choleravibrio; 2—4 Stunden der Einwirkung genügen hierzu. Gewisse flüchtige saure Substanzen sollen der Grund dieser baktericiden Wirkung der genannten Flusswässer sein. Cholerainfektionen durch Genuss von Flusswasser kommen an diesen Flüssen nicht vor. (Auch andersartige Bakterien werden aus dem Wasser dieser Flüsse zum grössten Teile schnell eliminiert.) Durch Abkochen des Wassers werden die baktericiden Eigenschaften zerstört; das Brunnenwasser der Gegend besitzt keine baktericiden Wirkungen.

Sterilisiertes, keimfreies Wasser (und zwar Wasser jedweder Herkunft) ist ein Medium, in welchem sich die Choleravibrien wohl befinden, und in dem sie sich nicht unbeträchtlich vermehren können. — Ferner ist die Möglichkeit natürlich nicht ausgeschlossen, dass die Vibrien gelegentlich (bei Epidemien) auch auf andere Nährböden, auf zubereitete Speisen etc., gelangen und sich dort vermehren.

Die ersten Versuche von R. Koch, für die Cholera empfängliche Versuchstiere zu finden, hatten keinen Erfolg. Nicati und

auf den Rieselfeldern der Provinzial-Irrenanstalt Nietleben bei Halle a. S., in dem Saalewasser daselbst und in dem Leitungswasser der Anstalt; van Ermengem (Acad. de méd. de Belgique 27 mai 1893. — Semaine médicale 1893. p. 272) in verschiedenen Trinkwässern in Belgien bei Gelegenheit einer Choleraepidemie; Dönitz (cf. Frosch. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 11. 1895. p. 33; Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. p. 620) in einem Brunnen in Papiermühle bei Solingen bei Gelegenheit einer Choleraepidemie im Sommer 1893; Voges und Lickfett (Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 629) im Weichselwasser in Danzig im Sommer 1893; Spronck (Ned. Tijdschr. voor Geneeskunde. 1893. Deel II. p. 653 ff.; vergl. auch die im Centr. f. Bakt. Bd. 18. p. 455 referierte Monographie) in mehreren Gewässern in Holland im Herbst 1893; B. Fischer (Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 580) im Wasser des Nordostseekanals; C. Fraenkel (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 12. 1896. p. 265) in einem Bache, „rotes Wasser“, bei Bürgeln (Marburg) sowie in dem Wasser der Lahn bei Marburg im Jahre 1894; Bonhoff (Arch. f. Hyg. Bd. 26. 1896. p. 164) in Danziger Weichselwasser im Herbst 1894; v. Esmarch (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 12. 1896. p. 18) im Griesliener Dorfteich (Ostpreussen) im Herbst 1894; Nicolle (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 90) in Konstantinopler Wasser bei Gelegenheit der Choleraepidemien 1893—1895; — u. s. w.

¹ Hankin. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 175 und 511.

Rietsch¹ gelang es dann Meerschweinchen erfolgreich dadurch zu inficieren, dass sie nach Unterbindung des Ductus choledochus den Tieren die Reinkultur direkt in das Duodenum injicierten. Es wurde auf diese Weise erstens die deletäre Einwirkung des sauren Magensaftes auf die Cholerabakterien umgangen und zweitens durch Absperrung der Galle die Darmperistaltik herabgesetzt. Der letztere Punkt ist von wesentlicher Bedeutung für die Ermöglichung der Ansiedelung der Cholerabakterien im Meerschweinchendarme. Koch² erreichte dann eine erfolgreiche Infektion der Meerschweinchen vom Magen aus dadurch, dass er den Tieren zunächst den Mageninhalt mit Sodalösung neutralisierte (er brachte ihnen 5 ccm 5 proc. Sodalösung mit Hilfe der Schlundsonde [cf. oben p. 314] in den Magen), dass er einige Zeit nachher (um die Cholerabakterien nicht unmittelbar in die Sodalösung zu bringen) 10 ccm einer Bouillonkultur von Cholerabakterien in den Magen einflösste, und dass er schliesslich den Tieren — zur Herabsetzung der peristaltischen Darmbewegungen — eine kleine Quantität Opiumtinktur (1 ccm auf je 200 g Körpergewicht) in die Bauchhöhle injizierte. So behandelte Meerschweinchen gingen nach etwa 2 Tagen zu Grunde und zeigten bei der Sektion einen Befund, der mit dem der menschlichen Cholera übereinstimmt. Es fand sich starke Rötung des Dünndarmes; der letztere war mit wässriger Flüssigkeit gefüllt, welche reich an Kommabacillen war. Erbrechen oder Diarrhoe zeigten die Meerschweinchen nicht, aber lähmungsartige Schwäche der Hinterextremitäten, schwache und verlangsamte Respiration, Temperaturerniedrigung, Herzschwäche — also Symptome, welche lebhaft an die menschliche Cholera erinnerten. So inficierte Tiere gehen, ebenso wie es bei dem an der natürlichen Cholerainfektion sterbenden Menschen der Fall ist, an der Vergiftung durch die im Darne bei der Vermehrung der Vibrionen gebildeten giftigen chemischen Körper zu Grunde (cf. p. 318).

Für die experimentelle Cholerainfektion der Laboratoriumstiere per os haben sich ganz besonders junge Individuen empfänglich erwiesen. Issaëff und Kolle³ erzeugten durch Einführung von Cholera-kulturen in den Magen junger Kaninchen (nach Neutralisierung des Mageninhaltes, ohne Anwendung von Opiumtinktur; cf. oben) ausgesprochene Darmcholera bei den Tieren. Dasselbe Ergebnis erzielte

¹ Nicati und Rietsch. cf. Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 634.

² R. Koch. Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Zweites Jahr. 1885. Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 37 A. p. 5, 6.

³ Issaëff und Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 41.

Metschnikoff¹ — ebenfalls bei jungen Kaninchen — durch Einbringen von Cholerabakterien in den Magen der Tiere, dessen Inhalt nicht neutralisiert war, wenn zugleich mit den Cholerabakterien Kulturen gewisser anderweitiger Bakterienarten („microbes favorisants“) einverleibt wurden; die letzteren hatte Metschnikoff² aus dem menschlichen Magen isoliert. Zu ähnlichen Resultaten kam auch Wiener.³ Derselbe Autor⁴ berichtete auch über gelungene Cholerainfektionen bei jungen Katzen. — Saugende Kaninchen sind nach Schoffer⁵ der Cholerainfektion per os ausserordentlich leicht zugänglich. Es genügt z. B. die Saugwarzen der Mutter mit Cholerakultur zu bepinseln, um die saugenden Jungen zu inficieren. Die Tiere sterben unter Krankheitserscheinungen und zeigen einen Sektionsbefund, die den entsprechenden Verhältnissen beim Menschen sehr ähnlich sind. Über echte intestinale Cholera, von Tier zu Tier übertragbar, bei jungen, noch saugenden Kaninchen hat auch Metschnikoff⁶ berichtet. Nach Karlinski⁷ sind auch junge Hunde der Cholerainfektion per os zugänglich.

Beim Menschen geschieht die natürliche Infektion ohne Zweifel vom Darmkanal aus. Es ist dazu notwendig, dass die Vibrionen, die mit der Nahrung, mit Trinkwasser etc. eingeführt werden, den Magen in entwicklungsfähigem Zustande passieren. Ist der Magen nur mässig gefüllt, sein Inhalt sauer, so dürften die Cholerabakterien die Barriere des Magens wohl selten überschreiten können (cf. oben p. 643).

Beim Menschen sind bereits eine Reihe von Fällen von Cholerainfektion durch — teils unabsichtliche, teils absichtlich vorgenommene — Einverleibung künstlicher Reinkultur der Choleravibrionen in den Verdauungskanal bekannt geworden. Der erste dieser Fälle⁸ (unabsichtliche Infektion) betraf einen Arzt, welcher an einem der ersten von Koch abgehaltenen Choleraurse teilnahm. Weitere Fälle sind die von v. Pettenkofer und von Emmerich⁹, welche sich den

¹ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 568.

² Metschnikoff. Ebenda. p. 559.

³ Wiener. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 595.

⁴ Wiener. Ebenda. p. 205.

⁵ Schoffer. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 11. 1895. p. 460.

⁶ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 273 ff.

⁷ Karlinski. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 159.

⁸ Koch. Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Zweites Jahr. 1885. Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 37 A. p. 7.

⁹ v. Pettenkofer und Emmerich. Münch. med. Wochenschr. 1892. No. 46.

Infektionsstoff absichtlich beibrachten. Einen vierten Fall (unabsichtliche Laboratoriumsinfektion eines Laboratoriumsdieners) haben Freymuth und Lickfett¹ publiciert. Ferner hat Hasterlik² Cholera-infektionsversuche am Menschen angestellt: auch Metschnikoff³ hat über derartige Versuche berichtet. Fälle von (unabsichtlicher) Laboratoriumsinfektion mit Cholera-bakterien publicierten weiter Renvers⁴, Kolle⁵, Voges⁶, Lutz.⁷ Alle diese Fälle sind in Genesung ausgegangen. Über einen Fall von (unabsichtlicher) Laboratoriumsinfektion mit tödlichem Ausgange hat Reincke⁸ berichtet.

Die Inkubationsdauer betrug bei den Fällen von v. Pettenkofer und Emmerich 1—2 Tage, in einem der von Metschnikoff⁹ publicierten Fälle von absichtlicher Infektion 12 Stunden. In 8 Fällen natürlicher Cholera-infektion, welche Banti¹⁰ 1886 in Florenz beobachtete, und bei denen die Inkubationsdauer mit grosser Sicherheit bestimmt werden konnte, betrug sie 36—45 Stunden.

Über die Bedingungen, welche vorhanden sein müssen, damit die Einführung des Cholera-vibrio in den menschlichen Darmkanal die Entwicklung des klinisch typischen Choleraanfalles zur Folge hat, wissen wir so gut wie noch gar nichts; und auch die oben citierten Experimente am Menschen haben über diese Verhältnisse keine Klarheit gebracht. Koch¹¹ spricht sich über diese Versuche (zugleich mit Rücksicht auf die etwaigen Zweifel, die nach negativen Erfolgen solcher Versuche hinsichtlich der specifischen Bedeutung des einverleibten Mikroorganismus für die Cholera überhaupt entstehen könnten)

¹ Freymuth und Lickfett. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 19.

² Hasterlik. K. K. Ges. d. Ärzte in Wien. 24. Febr. 1893. (Offic. Protokoll Wien. klin. Wochenschr. 1893. p. 167): 6 Versuche an 4 Personen.

³ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. No. 7.

⁴ Renvers. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 52. Der Fall betraf einen Arzt.

⁵ Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 44, 45: Zwei Fälle, die Mitarbeiter am Kochschen Institut R. Pfeiffer und Pfuhl betreffend.

⁶ Voges (Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 629) inficierte sich selbst unabsichtlich bei Gelegenheit der Obduktion eines Cholera-Meerschweinchens im Sommer 1893 in Danzig.

⁷ Lutz (cf. Dunbar. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 348) in San Paulo, Brasilien, inficierte sich im Laboratorium unabsichtlich.

⁸ Reincke. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 795. Der Fall betraf Dr. Oergel, Assistenten des hyg. Institutes zu Hamburg.

⁹ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 581.

¹⁰ Banti. Lo Sperimentale 1887; siehe auch mein Referat Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 841.

¹¹ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 105, 106.

in folgender Weise aus: „Wenn derartige Experimente den beabsichtigten Zweck erreichen sollen, dann müssen sie ganz den natürlichen Verhältnissen angepasst sein. Es müssten also eine grössere Anzahl von Personen sich der Infektion mit Cholerabakterien aussetzen. Einige davon müssten die Bakterien bei leerem Magen zugleich mit vielem kalten Wasser zu sich nehmen: andere müssten, wenn sich Durchfall und Cholerabakterien in den Ausleerungen eingestellt haben, Diätfehler begehen und Speisen zu sich nehmen, welche erfahrungsgemäss den Ausbruch der Cholera begünstigen u. s. w. Erst wenn bei einer derartigen Versuchsanordnung und bei Verwendung frischer, vollvirulenter Kulturen nur leichte Erkrankungen resultieren, dann würde man weiter danach zu suchen haben, unter welchen besonderen Bedingungen die schweren Cholerasympptome zu Stande kommen, und ob noch besondere Hilfsmomente dazu erforderlich sind, welche ausserhalb der Eigenschaften der Cholerabakterien und ausserhalb der Schwankungen im Zustande der Verdauungsorgane liegen. Bis dahin liegt kein Grund vor, die jetzige Auffassung zu bezweifeln, dass die Cholerabakterien für sich allein im Stande sind, je nach der individuellen Disposition¹ der Inficierten, das eine Mal leichte und ein anderes Mal schwere Cholerasympptome zu bewirken.“

Zweifellos wird bei Gelegenheit von Choleraepidemien die Infektion häufig durch ganz minimale Mengen der Vibrionen zu Wege gebracht; damit aber diese minimalen Mengen die Infektion veranlassen können, sind jedenfalls besondere Hilfsmomente notwendig. Es kommen hier wahrscheinlich persönliche Immunitätsverhältnisse, ferner (wie bereits gesagt) der Zustand der Verdauungsorgane etc. in Frage.²

An dieser Stelle ist Folgendes zu erwähnen: Bei Gelegenheit der Choleraepidemien 1892/93 sind die Cholerabakterien hier und da auch in den Dejektionen scheinbar gesunder resp. nicht mit allgemeinen Störungen erkrankter Personen, ja selbst im festen geformten Stuhl, aufgefunden worden.³ Diese leichtesten Cholerafälle sind nur unter Gruppen von Menschen beobachtet, welche gleichmässig der Cholerainfektion ausgesetzt waren und neben den leichten auch schwere Fälle aufwiesen.⁴ Sie bedeuten weiter nichts, als dass die individuelle Disposition des Menschen für die Cholerainfektion eine

¹ Im Original sind diese Worte nicht durch Sperrung hervorgehoben.

² Vergl. auch R. Koch (19. Vers. d. Deutschen Vereins f. öffentl. Ges.-Pflege zu Magdeburg, 21. Sept. 1894. — Centr. f. Bakt. Bd. 16. p. 1050).

³ Vergl. Canon, Lazarus und Pielicke. Berl. klin. Wochenschr. 1892. p. 1216; Rumpel, Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 7.

⁴ cf. R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 321.

sehr verschiedene ist¹ (cf. auch oben p. 649). Dass solche Personen („Bacillenträger“, „Cholera-egesunde“) für die Ausbreitung der Epidemie unter Umständen von besonderer Bedeutung werden können, liegt auf der Hand. (Vergl. auch oben p. 554, Anm. 2).

Eine besondere Bedeutung für die Verbreitung der Cholera sowohl, wie — in vielen Fällen — vielleicht auch für das Zustandekommen der Infektion in dem einzelnen Falle haben die Beziehungen des Menschen zum Wasser. Was den ersten Punkt, die Rolle des Wassers bei der Verbreitung der Cholera angeht, so ist es eine bekannte Tatsache, dass bei dem Ausbruche von Choleraepidemien gewöhnlich die Schiffsbevölkerung resp. die Leute, welche an den öffentlichen Wasserläufen wohnen, zuerst befallen werden, und dass sich an diese Erkrankungen erst die weitere Epidemie anschliesst. Ferner hat sich z. B. bei Gelegenheit der grossen Hamburger Epidemie im Herbst 1892 mit Sicherheit nachweisen lassen, dass das (Hamburger) Leitungswasser der Träger des Infektionsstoffes war.² Auch für die Choleraepidemie, welche im Januar und Februar 1893 in der Irrenanstalt Nienleben bei Halle a./S. wütete, resp. für die Cholerafälle, welche in der Umgegend der Anstalt auftraten, hat sich mit Bestimmtheit das Wasser als Träger des Infektionsstoffes erwiesen.³ Was die Bedeutung des Wassers für das Zustandekommen der Infektion in dem einzelnen Falle angeht, so vergl. hierzu die oben (p. 648) citierten Kochschen Äusserungen über die Bedingungen, unter denen der Cholera-vibrio den Menschen inficiert.

¹ cf. Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 158.

² Hamburg wurde mittels seiner Wasserleitung mit unfiltriertem Elbwasser versorgt, während die Nachbarstadt Altona, die unmittelbar an Hamburg grenzt, eine vorzüglich geleitete Sandfilteranlage hatte. Altona blieb so gut wie frei von der Cholera. An einer zu Hamburg gehörenden, an der Grenze der beiden Städte liegenden Häusergruppe (am sog. Hamburger Platz) wurde nun Folgendes beobachtet: „Die erwähnte, von Arbeiterfamilien dicht bewohnte Häusergruppe gehört zu Hamburg, wird aber von Altona mit Wasser versorgt; und sie blieb von Cholera vollkommen frei, während ringsherum auf Hamburger Gebiet zahlreiche Erkrankungen und Todesfälle vorkamen. Hier haben wir es also mit einer Art von Experiment zu tun, das sich an mehr als hunderttausend Menschen vollzogen hat, aber trotz seiner gewaltigen Dimensionen alle Bedingungen erfüllt, welche man an ein exaktes und vollkommen beweisendes Laboratoriumsexperiment stellt. In zwei grossen Bevölkerungsgruppen sind alle Faktoren gleich, ein einziger ist verschieden, nämlich die Wasserversorgung.“ (R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 395.)

³ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 402 ff.; Bd. 15. 1893. p. 123 ff., 138 ff.

Über die Natur des spezifischen Choleragiftes, d. h. des von den Cholerabakterien bei ihrer Vermehrung produzierten giftigen Körpers, dessen Einwirkung auf den Organismus die schweren Symptome der Choleraerkrankung bedingt, ist noch wenig Sicheres bekannt.¹ Nach der Ansicht von R. Pfeiffer² ist dieses Gift in dem Zelleibe der Choleravibrionen selbst enthalten (cf. oben p. 88). Bei der Abtötung von Cholerakulturen durch Chloroform (cf. oben p. 63) wird das Gift anscheinend nicht verändert. (Über die Methode der Abtötung durch Chloroform vergl. oben p. 316.) Über Giftbildung durch den Choleravibrio vergl. auch die Arbeiten von Gamaleïa³ sowie von Behring und Ransom.⁴

Mehrere Autoren haben sich mit der Frage beschäftigt, ob der Choleravibrio ein hämolytisches Gift (cf. oben p. 87) bildet. Masi⁵ hat auf Grund seiner Versuche die Frage bejaht, während R. Kraus⁶ gerade bei dem Choleravibrio — im Gegensatz zu anderen, ihm verwandten Vibrionenarten — die Hämolysinbildung vermisst.⁷

¹ Hueppe (Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 17, 18) hat als der Erste einen giftigen, den Peptonen nahestehenden Eiweisskörper im menschlichen Cholerastuhl nachgewiesen.

² R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892. — Der Autor stellte seine Untersuchungen über das Cholera Gift an dem sog. Massaua-Vibrio (einem von Pasquale aus Brunnenwasser in Massaua kultivierten, auf Versuchstiere sehr deletär wirkenden Mikroorganismus; siehe das Kapitel „Wasservibrionen“) an, welcher in vielen Beziehungen von dem Choleravibrio abweicht, und von dem später auch R. Pfeiffer selbst (cf. R. Pfeiffer und Issaëff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 394) zugegeben hat, dass er von dem Choleravibrio verschieden ist. Nichtsdestoweniger können die Ergebnisse der Pfeifferschen Untersuchungen als auch für den Choleravibrio geltend angesehen werden. Wie weitere Untersuchungen (siehe oben weiter im Text) nämlich ergeben haben, zeigen eine grosse Reihe der verschiedensten Bakterienarten genau dieselben Wirkungen auf (intraperitoneal infizierte) Meerschweinchen, wie sie R. Pfeiffer bei dem Massaua-Vibrio konstatierte; und zu diesen Bakterienarten gehört auch der echte Choleravibrio. Selbstverständlich aber darf man diese Wirkungen auch bei dem echten Choleravibrio nun nicht auf das „spezifische Cholera Gift“ beziehen, da sie ja durch alle möglichen Bakterienarten hervorgerufen werden.

³ Gamaleïa. Arch. de méd. exp. et d'anat. path. t. 4. 1892.

⁴ Behring und Ransom. Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 458.

⁵ Masi. Giorn. della R. Soc. Ital. d'ig. 30 aprile 1902. p. 187 ff.

⁶ R. Kraus. Wien. klin. Wochenschr. 1903. No. 50. — ref. Hyg. Rundschau 1905. p. 29.

⁷ R. Kraus (l. c.) hat darauf hin eine Methode zur Unterscheidung des Choleravibrio von ähnlichen Arten angegeben: Die fragliche Art wird auf mit Kaninchenblut versetztem Nähragar (Plattenkultur) ausgesät;

Was die Wirkung der Cholerakulturen auf Tiere betrifft, so haben wir oben (p. 645 ff.) die Frage der Infektion vom Darmkanal aus bereits behandelt. Von der Blutbahn aus lassen sich nach Thomas¹ Kaninchen leicht infizieren; die Tiere bekommen nach intravenöser Einverleibung des Infektionsmaterials (bezüglich der Technik vergl. oben p. 312) typische Choleraerscheinungen, und es finden sich dann stets Choleravibrien in dem Darminhalt.²

Wegen des Verhaltens des Choleravibrio bei der (intramuskularen) Verimpfung auf Tauben vergl. weiter unten das Kapitel „Vibrio Metschnikoff“.

Ganz besonders empfänglich für die Vergiftung mit Cholerakulturen haben sich Meerschweinchen erwiesen. Bereitet man sich von einer frischen Agarkultur sehr virulenter Choleravibrien eine Aufschwemmung in sterilisierter Bouillon und injiziert man diese Aufschwemmung in passender Dosis einem Meerschweinchen intraperitoneal (bezüglich der Technik vergl. oben p. 313), so treten wenige Stunden nach der Injektion Vergiftungserscheinungen auf. Unter rapidem Sinken der Körpertemperatur wird das Tier schlaff und hinfällig, es liegt mit lähmungsartiger Schwäche der Hinterextremitäten platt auf dem Bauche; fibrilläre Zuckungen treten von Zeit zu Zeit auf; das Tier fühlt sich kalt an und geht meist 12 bis 16 Stunden nach der Injektion, mitunter auch später, zu Grunde (R. Pfeiffer).³ Bei der Sektion findet man in der Bauchhöhle gewöhnlich geringe Mengen einer hellgelben serösen Flüssigkeit, in welcher sich (nach Untersuchungen von Gruber und Wiener⁴) die eingebrachten Choleravibrien in der Regel stark vermehrt zeigen. Ebenso enthält auch die (mitunter vorhandene) die Injektionsstelle

hämolisierende Vibrien zeigen die entstehenden Kolonien umgeben von einem durchsichtigen Hof. — Bezüglich der diagnostischen Bewertung der Erscheinung vergl. die Einwände von Meinicke (Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 23).

¹ Thomas. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 32. 1893. p. 38 ff.

² Issaëff und Kollé, welche diese Thomasschen Ermittlungen bestätigen, fügen hinzu, dass sich die Darmcholera des Kaninchens durch subkutane und durch intraperitoneale Einverleibung des Infektionsmaterials nicht erzeugen lässt (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 41). Nach Sobernheim (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 464) hat die intraperitoneale Cholerainfektion bei Meerschweinchen meist das Auftreten der Vibrien im Innern des Darmes im Gefolge.

³ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892.

⁴ Gruber und Wiener. Wien. klin. Wochenschr. 1892. No. 38; Arch. f. Hyg. Bd. 15. 1892.

umgebende subkutane Ödemflüssigkeit, ferner das intramuskuläre Bindegewebe der Bauchwand und des Zwerchfells, endlich auch das mitunter anzutreffende pleuritische Exsudat (nach den Ermittlungen der letztgenannten Autoren) Vibrionen. Nach R. Pfeiffer und Wassermann¹ findet man nur dann die intraperitoneal in den Meerschweinchenkörper injizierten Choleravibrionen vermehrt, wenn mehr als die tödliche Minimaldosis der Kultur eingebracht wurde.

Bei derartigen Meerschweinchenversuchen injiziert man nach R. Pfeiffer die in Frage kommende Kulturdosis (einer 24 Stunden bei 37° C. gewachsenen Agarkultur entnommen) dem Tiere gewöhnlich, nachdem man sie in 1 ccm steriler Bouillon aufgeschwemmt hat.² Die Injektion grösserer Flüssigkeitsmengen ist an und für sich nicht gleichgültig für die Tiere.³

Die Tatsache, dass nach intraperitonealer Einverleibung von Cholerakulturen beim Meerschweinchen sich schnell Vergiftungssymptome einstellen, wurde übrigens bereits 1885 von R. Koch⁴ konstatiert.

Dieselben Vergiftungserscheinungen wie nach intraperitonealer Einverleibung beobachtet man bei den Meerschweinchen auch nach intrapleuraler Einverleibung des Materials (Kolle⁵).

Bei derartigen Tierversuchen zeigt sich nun die Virulenz verschiedener Cholerakulturen ganz ausserordentlich verschieden. Erstens scheint in diesem Punkte die Provenienz eine grosse Rolle zu spielen; und zweitens zeigen sich nach Gruber und Wiener⁶ *ceteris paribus* junge Kulturen stets virulenter als ältere. Das Letztere geht sogar so weit, dass in einer und derselben Agarkultur die Randzonen (die die relativ jüngsten Teile der Kultur repräsentieren) nachweislich virulenter sind als die mittlere Zone (welche die ältesten Teile der Kultur enthält): Die Virulenz einer künstlichen Cholerakultur geht stets sehr schnell zurück. (Von Gotschlich und Weigang⁷ wird diese Tatsache in der Weise erklärt, dass mit zunehmendem Alter die Zahl der lebenden Individuen in der bei 37° gehaltenen Cholerakultur schnell abnimmt. Die Autoren fanden z. B., dass in der

¹ R. Pfeiffer und Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893.

² Vergl. auch R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 332.

³ Vergl. unten p. 655, Anm. 7.

⁴ R. Koch. Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Zweites Jahr. 1885. — Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 37 A. p. 6.

⁵ Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 349.

⁶ Gruber und Wiener. Arch. f. Hyg. Bd. 15. 1892.

⁷ Gotschlich und Weigang. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 376 ff.

2 tägigen Kultur höchstens nur noch 10 % der Individuen lebend vorhanden sind, die die vollvirulente 20 stündige Kultur zeigt, in der 3 tägigen nur noch höchstens 1 %. Nach den Ermittlungen der Autoren sind unter allen Umständen annähernd 200—300 Millionen lebende Vibrionen notwendig, um ein Meerschweinchen bei intraperitonealer Einverleibung zu töten — ohne Rücksicht auf das Alter der Kultur. Die Virulenz der einzelnen Bakterienzellen nähme also nach dieser Anschauung in der alternden Kultur nicht ab, sondern wäre eine konstante Grösse. Die [spontan] abgestorbenen Vibrionen zeigten in den Versuchen von Gotschlich und Weigang keine irgend nennenswerte Virulenz. In diesem Resultat liegt, wie die Autoren hervorheben, kein Widerspruch zu der Anschauung von R. Pfeiffer, nach welcher die Giftstoffe der Vibrionen direkt an die Leibessubstanz der Vibrionenzellen gebunden sind [cf. oben p. 651]; denn es besteht ein wesentlicher Unterschied der Versuchsanordnung darin, dass das Absterben der Vibrionen bei R. Pfeiffer sehr rasch erfolgte [meist Abtötung durch Chloroform; siehe oben p. 651], während es in den Versuchen von Gotschlich und Weigang über 1—2 Tage sich ausdehnte, und die abgestorbenen Leiber immer noch der Einwirkung und möglicher Weise einer Zersetzung durch die überlebenden Individuen ausgesetzt waren.) — Im Übrigen ist, wie Bonhoff¹ fand, die Virulenz bei Bouillon- und Agarkulturen ganz ausserordentlichen, ohne irgend welche erkennbare Ursache auftretenden Schwankungen unterworfen.

Gruber und Wiener ermittelten, dass eine wenig wirksame Cholerakultur durch Züchtung auf frischem Hühnereiweiss virulenter gemacht werden kann.² (Diese Ermittlung ist nicht zu identifizieren mit der früheren Angabe von Hueppe³, dass die Cholera-bakterien, im Innern des Hühnereies gezüchtet, sehr energisch und schnell giftige Körper producieren; Hueppe machte für diese „Toxinbildung“ die im Ei herrschende Anaërobiose verantwortlich. Oben [p. 212] haben wir bereits darauf hingewiesen, dass von einer vollständigen Anaërobiose im Hühnerei sicher keine Rede sein kann, und dass die spontan in Eiern vorkommenden Bakterien strenge Aërobien sind.) Gruber und Wiener haben die genannte Virulenzsteigerung erhalten durch Kultivierung der Choleravibrionen

¹ Bonhoff. Arch. f. Hyg. Bd. 22. 1894. p. 40.

² Nach Blachstein (Berl. klin. Wochenschr. 1894. p. 400 ff.) ist die Virulenz des Choleravibrio überhaupt eine Funktion des Nährbodens.

³ Hueppe. Centr. f. Bakt. Bd. 4. 1888. No. 3.

auch auf dem Eiweiss in Kontakt mit der atmosphärischen Luft, also unter aëroben Bedingungen; sie sind der Ansicht, dass für die Virulenzsteigerung die Kultivierung auf nativem Eiweiss das Wesentliche ist. (Dass der Choleravibrio tatsächlich anaërob zu wachsen vermag, haben Hueppe und Fajans¹ direkt nachgewiesen.)

Die einer bestimmten Cholerakultur mangelnde Virulenz für Meerschweinchen spricht übrigens, wie Metschnikoff fand, nicht ohne Weiteres dafür, dass die Kultur auch für den Menschen unschädlich ist.²

Wie wir bereits oben (p. 651, Anm. 2) mitteilten, stellen die nach der intraperitonealen Einverleibung von Choleravibriolen bei Meerschweinchen auftretenden Erscheinungen nichts für Cholera Typisches dar. E. Klein³ ermittelte nämlich, dass dieselben Symptome bei den Tieren und dieselben anatomischen Veränderungen auch durch intraperitoneale Injektion anderer Bakterienarten (Vibrio Finkler, Bacterium coli, Typhusbacillus, Bacillus prodigiosus, Proteus etc.) hervorgerufen werden. Durch Sobernheim⁴, Gruber⁵, Bonhoff⁶ wurden diese Kleinschen Ermittlungen bestätigt. (Auch die Injektion von Kulturen, die durch Erhitzung abgetötet sind, bewirkt, wenn grosse Dosen genommen werden, den Tod der Tiere unter Vergiftungserscheinungen; bei Anwendung kleinerer Dosen werden die Tiere nur vorübergehend krank [Klein. l. c.]).

Auf subkutane Impfung mit Cholerakulturen reagieren Meerschweinchen gewöhnlich nur mit vorübergehender Temperatursteigerung.⁷ Nur in Ausnahmefällen (besonders hohe Virulenz) wird

¹ Hueppe und Fajans. Arch. f. Hyg. Bd. 20. 1894. p. 372 ff.

² Metschnikoff (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 581) beobachtete Folgendes: Ein 19 jähriger Mann nahm zunächst (zur Neutralisierung des Magensaftes) Natriumkarbonat, dann eine für Meerschweinchen unschädliche Cholerakultur ein. 9 Stunden später bekam er Kolikschmerzen, 3 Stunden darauf den ersten dünnen Stuhl; und es entwickelte sich ein typischer, in Genesung ausgehender Choleraanfall.

³ E. Klein. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. p. 426.

⁴ Sobernheim. Hyg. Rundschau. 1893. No. 22.

⁵ Gruber. Arch. f. Hyg. Bd. 20. 1894. p. 141.

⁶ Bonhoff. Arch. f. Hyg. Bd. 22. 1894. p. 87.

⁷ cf. R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 281. — Wie Voges (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 478) angegeben hat, bringt die subkutane Injektion von 2 ccm sterilen destillierten Wassers bei Meerschweinchen bereits eine Temperaturerhöhung von mehreren Graden hervor; man muss also bei der Bakterieneinverleibung möglichst wenig Flüssigkeit mit einspritzen (vergl. oben p. 653).

durch subkutane Impfung der Tod der Meerschweinchen herbeigeführt.¹

Gegen die deletäre Wirkung der intraperitonealen Einverleibung virulenter Cholerakultur lassen sich Meerschweinchen dadurch schützen, dass man ihnen vorher Cholerakulturen intraperitoneal einverleibt, die durch Erhitzung geschädigt wurden (Brieger und Wassermann² [15 Minuten lange Erhitzung auf 65° C.], G. Klemperer³), oder dass man ihnen virulente Kultur in solcher Menge einverleibt, dass nicht der Tod, sondern nur eine vorübergehende Allgemeinerkrankung erfolgt (Wassermann⁴). (M. Hahn⁵ ist es auch gelungen Meerschweinchen durch Injektion von Presssaft der Choleravibrionen [„Choleraplasmin“; cf. oben p. 489 und 539] zu immunisieren.) Diese Immunisierung der Meerschweinchen ist nach R. Pfeiffer und Wassermann⁶ sowie nach Sobernheim⁷ nicht als Giftfestigung (cf. p. 340) zu betrachten, sondern als eine Erhöhung der baktericiden Eigenschaften der Körpersäfte der Tiere (vergl. auch oben p. 367); eine „Giftfestigung“ der Tiere, ein Unempfindlichmachen gegen beliebige Dosen giftiger Cholerakultur, ist bisher nicht gelungen. (Das Vorstehende bezieht sich Alles auf Immunisierung gegen intraperitoneale Infektion; gegen Infektion vom Darne aus gelingt die Immunisierung der Meerschweinchen nicht [R. Pfeiffer und Wassermann⁸]).

Nach den Ermittlungen von E. Klein⁹ gelingt nun der künstliche Impfschutz der Meerschweinchen gegen intraperitoneale Einverleibung virulenter Cholerakultur nicht nur durch Einbringung (durch Erhitzung geschädigter) Cholerabakterien, sondern es lassen sich eine ganze Reihe anderer Bakterienarten (z. B. *Vibrio Finkler*, *Bacterium coli*, *Bacillus prodigiosus*) ebenfalls zu diesem Zwecke gebrauchen.¹⁰ Meerschweinchen, die nach der intraperitonealen

¹ cf. R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 281.

² Brieger und A. Wassermann. Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 31.

³ G. Klemperer. Berl. klin. Wochenschr. 1892. No. 32.

⁴ A. Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893.

⁵ M. Hahn. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 1345.

⁶ R. Pfeiffer und A. Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893.

⁷ Sobernheim. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893.

⁸ R. Pfeiffer und A. Wassermann. l. c. p. 60.

⁹ E. Klein. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. No. 13.

¹⁰ Nicht alle Bakterienarten sind hierzu zu brauchen. Wie nämlich E. Klein später (Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. No. 16) mitgeteilt hat, eignen

Einverleibung der Kultur einer derartigen Bakterienart (die zunächst 10—15 Minuten auf 62—65° C. erhitzt wurde) nur vorübergehend erkranken (man darf nicht zu grosse Dosen nehmen; cf. oben p. 655), zeigen sich nach dem Überstehen dieser Impfkrankheit gefestigt gegen die intraperitoneale Einverleibung sonst letal wirkender Dosen virulenter Cholerakultur; ebenso zeigen sie sich auch gefestigt gegen die intraperitoneale Einverleibung letaler Dosen irgend einer der anderen genannten Bakterienarten. Und umgekehrt gewährt auch die intraperitoneale Schutzimpfung, die mit Cholerabakterien vorgenommen wird, Impfschutz gegen die intraperitoneale Beibringung letaler Dosen irgend einer der anderen genannten Bakterienarten. — Durch Sobernheim¹ wurden diese Kleinschen Ermittlungen bestätigt.

R. Pfeiffer² und Issaëff³ haben dann (in Ergänzung dieser Ermittlungen) darauf aufmerksam gemacht, dass die genannte künstliche Schutzimpfung gegen die intraperitoneale Injektion von Cholerabakterien bei Meerschweinchen durch vorgängige intraperitoneale Einverleibung der verschiedensten (sterilen) Substanzen gelingt: Blutserum von Menschen⁴ und Tieren, Bouillon, Harn, Nukleinsäurelösungen, Tuberkulin, physiologische Kochsalzlösung lassen sich hierzu gebrauchen. Alle diese Substanzen (ebenso wie Bakterienzellsubstanz im Allgemeinen) haben, wie R. Pfeiffer und Issaëff hervorheben, die Eigenschaft, bei ihrer intraperitonealen Einverleibung eine lokale, im Peritoneum sich abspielende Leukocytose bei den Tieren zu erzeugen; und diese letztere ist es, welche bei der folgenden Einverleibung sonst letaler Dosen Bakterienkultur die Resistenz gegen diese Einverleibung bedingt. 24 Stunden nach der Schutzimpfung ist

sich z. B. der Milzbrandbacillus, der Diphtheriebacillus, der Hühnercholera-bacillus nicht für den vorliegenden Zweck. Die Meerschweinchen wurden nach intraperitonealer Einverleibung — selbst grosser Dosen — der (durch Erhitzung) abgetöteten Zellsubstanz dieser Bakterienarten nicht krank (vergl. auch oben p. 409, 589); sie bekamen in Folge dessen auch keine Resistenz.

¹ Sobernheim. Hyg. Rundschau. 1893. No. 22.

² R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 282.

³ Issaëff. Ebenda. p. 291 ff.

⁴ Dass das Blutserum normaler Menschen (die keine Choleraerkrankung überstanden haben) Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Einverleibung von Cholerabakterien immunisieren kann, hat zuerst G. Klemperer (Berl. klin. Wochenschr. 1892 p. 970) nachgewiesen. Auch Metschnikoff (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 411) hat diese Tatsache festgestellt. Klemperer prüfte die Tiere 12 Stunden nach der Serumeinverleibung auf ihre Resistenz, Metschnikoff 24 Stunden danach.

die Schutzwirkung am stärksten¹; nach einer Reihe von (etwa 10—15) Tagen, wenn die Leukocytose verschwunden ist, ist auch die Resistenz verschwunden. Die genannten Autoren wollen streng unterschieden wissen zwischen dieser vorübergehenden, auf Phagocytose beruhenden, Resistenz und einer dauernden Immunität (cf. oben p. 343, Anm. 4; p. 365), welche — falls die Schutzimpfung mit bestimmtem Bakterienmaterial ausgeführt wurde — nach dem Verschwinden der genannten Resistenz zurückbleibt, und welche (wie R. Pfeiffer und Issaëff² weiter angegeben haben) nur gegen die Infektion mit derjenigen Bakterienart gilt, mit der die Schutzimpfung ausgeführt wurde.

Der letztere Punkt eröffnet — wenn er tatsächlich zutrifft — selbstverständlich die Möglichkeit, Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Einverleibung der verschiedensten Bakterienarten spezifisch zu immunisieren; es muss dann gelingen, die Tiere gegen die Wirkung authentischer, d. h. von menschlichen Cholerafällen stammender, Cholera Bakterien spezifisch zu festigen, und ein solches Tier muss sich dann ausgezeichnet dazu eignen, festzustellen, ob eine bestimmte, irgendwo in der Natur (im Wasser etc.) aufgefundene, für Meerschweinchen bei intraperitonealer Einverleibung pathogene Bakterienart mit dem Cholera vibrio identisch ist oder nicht. Wir hätten also in der spezifischen Immunisierung ein höchwichtiges diagnostisches Kriterium, ein Kriterium, welches uns über die grossen Schwierigkeiten der diagnostischen Beurteilung in einem solchen Falle (cf. die Auseinandersetzungen über diese Frage weiter unten) mit einem Schlage hinwegsetzen muss.

R. Pfeiffer und Issaëff³ vertreten nun allerdings diesen Standpunkt. Sie benutzen ihre spezifisch gegen Cholera immunisierten Meerschweinchen nicht allein in der Weise zur diagnostischen Beurteilung zu prüfenden Bakterienmaterials, dass sie das letztere den Tieren — in sonst letal wirkenden Dosen — intraperitoneal einspritzen und den Erfolg abwarten, sondern sie gehen weiter: sie entnehmen den spezifisch gegen Cholera immunisierten Meerschweinchen Blut und benutzen dann das ausgeschiedene spezifisch „cholera-immune“ Blutserum — welches nach dem Behringschen Gesetz (cf. oben p. 337) die Eigenschaft hat die Immunität auf normale

¹ L. Borchardt (Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1806 ff.) fand den Impfschutz 48 Stunden nach der Injektion am stärksten.

² R. Pfeiffer und Issaëff. Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 305; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894.

³ R. Pfeiffer und Issaëff. cf. die zuletzt citierten Mitteilungen.

Individuen zu übertragen — dazu, um quasi jeden Augenblick spezifisch choleraimmune Tiere herstellen und an ihnen die eventuelle Cholera-natur irgend welcher zu bestimmender Bakterienarten prüfen zu können. Die genannten Autoren geben an, dass man bei Meerschweinchen, die zunächst subkutan mit choleraimmunem Serum vorbehandelt werden, und die 24 Stunden später eine intraperitoneale Injektion (in passender, d. h. bei normalen Tieren letal wirkender Dosis) von authentischer Cholera-kultur bekommen, die injizierten Vibrionen in dem Peritonealsack während weniger Stunden oder in noch kürzerer Zeit zu Grunde gehen sieht, während nach der Einverleibung einer andersartigen — wenn auch sonst ähnlichen — Bakterienart kein Zugrundegehen der Bakterienzellen stattfindet, sondern die letzteren sich im Gegenteil weiter entwickeln und bis zum Tode des Tieres vermehren. Wurde nicht Serum von einem choleraimmunisierten Tier, sondern von einem Tier genommen, welches gegen eine andere Bakterienart immunisiert war, so zeigt sich ein Zugrundegehen der Bakterienzellen im Meerschweinchenperitoneum in entsprechender Weise nur dann, wenn diese Bakterienart eingebracht wurde (R. Pfeiffersche „spezifische Immunitätsreaktion“).

Zum Zwecke der Feststellung der Schicksale, welche die injizierten Bakterien in dem Peritonealsack des Meerschweinchens erleiden, geht man nach Issaeff¹ so vor, dass man mit Hülfe eines Kapillarröhrchens von Zeit zu Zeit einen kleinen Tropfen des peritonealen Exsudates hervorholt. Das Zugrundegehen der Vibrionen dokumentiert sich durch wirklichen sichtbaren Zerfall der Zelleiber; es bilden sich aus den Vibrionen Kügelchen und „Granula“, bis bald auch diese Trümmer verschwunden sind (R. Pfeiffer und Issaeff²).

R. Pfeiffer³ hat dann die ganze Prüfungsprocedur mit Hülfe solches „spezifisch immunen“ Serums dadurch vereinfacht, dass er die zu prüfende Bakterienkultur direkt mit dem (mit Bouillon verdünnten) Serum mischt und die Mischung normalen Meerschweinchen in den Peritonealsack einspritzt. (Über die Einzelheiten des Vorgehens hierbei, die zu beachtenden Kautelen etc., hat R. Pfeiffer⁴ besondere Mitteilungen gemacht.) Wurde hierbei choleraimmunes Serum an-

¹ Issaeff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 318.

² R. Pfeiffer und Issaeff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 386.

³ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894.

⁴ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 76 (Immunisierung der Tiere behufs Gewinnung des Serums), p. 91 (Anstellung der spezifischen Reaktion). — Über das Vorgehen bei der Ausführung des R. Pfeifferschen Versuches in der Praxis vergl. auch unten p. 673, Anm. 3.

gewendet, so findet ein Zugrundegehen der (in sonst letal wirkender Dosis eingebrachten) Bakterienzellen nur dann statt, wenn es sich wirklich um authentische Cholerabakterien handelt.

Selbstverständlich kommen hier quantitative Beziehungen in Frage. R. Pfeiffer¹ stellt sich durch Passage des gerade zur Verfügung stehenden (zunächst vielleicht weniger virulenten) Cholerabakterienstammes von Meerschweinchen zu Meerschweinchen leicht ein „Normalvirus“ her. Er versteht darunter einen Choleravibrionenstamm von einer solchen Virulenz, dass 0,2—0,4 mg der 20 stündigen Agarkultur ausreichen, um junge Meerschweinchen von 200 g Gewicht innerhalb 24 Stunden bei intraperitonealer Einspritzung zu töten. Diejenige geringste Serumquantität, welche gerade ausreicht 2 mg (vergl. über die Dosierung oben, p. 314) des „Normalvirus“ (Agarkultur) innerhalb einer Stunde zur Auflösung zu bringen, wenn sie, in 1 ccm Bouillon mit der genannten Choleradosis gemischt in das Peritoneum eines Meerschweinchens von 200 g Gewicht injiziert wird, bezeichnet R. Pfeiffer² als „Titer des Serums“.

Bei allen den citierten Vorgängen handelt es sich ausschliesslich um baktericide Effekte, um Wirkungen der spezifischen „Bakteriolysine“ (cf. oben p. 368), nicht um antitoxische Wirkungen. Man beobachtet nämlich, dass bei den Tieren, in deren Organismus die Vibrionen rapide zu Grunde gehen, Hand in Hand mit diesem rapiden Zerfall der Vibrionen schwere Vergiftungserscheinungen (Temperatursturz etc.) auftreten: der Tierkörper vermag sich unter den genannten Umständen zwar der lebenden Vibrionen zu entledigen; gegen die vergiftende Wirkung der durch die Auflösung der Vibrionen frei werdenden giftigen Bakterienzellsubstanzen aber vermag er sich nicht zu schützen.³

Die Richtigkeit des vorstehend behandelten, von R. Pfeiffer aufgestellten Principes der spezifischen Choleraimmunisierung ist von einigen Autoren⁴ bestritten worden: die nach der intraperitonealen Vorbehandlung eines Meerschweinchens zurückbleibende dauernde

¹ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 77.

² R. Pfeiffer. Ebenda.

³ cf. über diese Frage R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 271; Issaeff. Ebenda. p. 325; R. Pfeiffer und Issaeff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 387; R. Pfeiffer. Ebenda. Bd. 20. 1895. p. 216. — Vergl. auch oben p. 656.

⁴ cf. Bonhoff (Hyg. Rundschau. 1894. No. 21; Arch. f. Hyg. Bd. 22. 1894. p. 87, 88; ebenda Bd. 22. 1895. p. 390); Rumpel (Berl. klin. Wochenschr. 1895. No. 4).

Immunität (cf. oben p. 658) sollte nicht nur gegen die Infektion mit der bestimmten, bei der Vorbehandlung benutzten Bakterienart, sondern auch gegen andere Infektionen Gültigkeit haben. Bei der überwiegend grossen Mehrzahl der angestellten Nachprüfungen jedoch hat sich das R. Pfeiffersche Princip als stichhaltig herausgestellt: die dauernde Immunität ist danach im Sinne R. Pfeiffers als eine durchaus spezifische anzusehen (cf. oben p. 365). Dass verwandtschaftliche Beziehungen, welche zwischen manchen Bakterienarten bestehen, auch in dem Verhalten der durch Behandlung von Tieren mit ihnen gewonnenen Serumarten bei der R. Pfeifferschen Reaktion zum Ausdruck kommen, haben wir bereits oben (p. 368), wo wir das R. Pfeiffersche Phänomen seinem Wesen nach kurz darstellten, erörtert.

Das „R. Pfeiffersche Phänomen“ der durch spezifisches Immunsérum im Innern des Tierkörpers stattfindenden Zerstörung gleichnamiger Bakterien gilt, soviel wir heute wissen, für die Choleravibriolen und „verwandte“ Organismen (Kommabakterien überhaupt), ferner für den Typhusbacillus, das *Bacterium coli commune* und „verwandte“ Bakterienarten (cf. oben p. 368; 539, 540).

An dem Blutserum geheilter menschlicher Cholerapatienten wies Lazarus¹ meerschweinchenschützende Eigenschaften nach (cf. oben p. 345). Diese Eigenschaften des Blutserums treten, wie Wassermann² fand, beim Menschen nicht sofort nach dem Überstehen der Choleraerkrankung auf, sondern erst einige Wochen danach. Sie sind noch nach Monaten deutlich nachzuweisen. (Nach Issaeff³ sowie nach Sobernheim⁴ treten bei Menschen, die einen schweren Choleraanfall überstanden haben, die Schutzstoffe im Blute etwa 2 bis 3 Wochen nach der Erkrankung auf und sind in der 6. Woche sehr kräftig wirksam vorhanden. Bei leichten Fällen hat [nach Sobernheim] die schützende Wirkung des Blutes ihren Höhepunkt bereits um die 2.—3. Woche erreicht; das Blut zeigt sich hier in der 6. Woche wieder von normaler Beschaffenheit.)

Über die Frage der Verwendbarkeit der Serodiagnostik bei der Cholera asiatica (Agglutinationsreaktion im Sinne der Widal-schen Probe bei Typhus; cf. oben p. 541 ff.) ist heute etwas Ab-

¹ Lazarus. Berl. klin. Wochenschr. 1892. No. 43, 44.

² A. Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893.

³ Issaeff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894. p. 316.

⁴ Sobernheim. Hyg. Rundschau. 1895. p. 152.

schliessendes noch nicht zu sagen.¹ Abgelaufene Cholerafälle sollen sich durch die genannte Serumreaktion als solche diagnostizieren lassen.²

Über Versuche, Menschen künstlich gegen Cholera zu immunisieren, hat zuerst (1884) Ferrán³ berichtet. Später (1892—1895) hat Haffkine⁴ ein Immunisierungsverfahren in Indien angewendet, welches — nach den vorliegenden Berichten zu urteilen — den Menschen in der Tat vor der Cholerainfektion zu schützen scheint⁵, und welches darauf beruht, dass dem Menschen subkutan — in mehreren Sitzungen -- Choleravibrionen eingespritzt werden. Auch Kolle⁶ hat solche Versuche angestellt. Er brachte den Versuchspersonen Cholerakultur subkutan bei, und zwar in der Weise, dass er zunächst (durch Chloroform; cf. p. 651) abgetötetes Material in geringer Dosis, dann in gewissen Zwischenräumen lebendes Material in steigender Dosis einspritzte. In allen Fällen zeigte sich nach den Injektionen lokale und allgemeine Reaktion (mässige Infiltration an der Injektionsstelle mit sehr grosser lokaler Schmerzhaftigkeit sowie mit Druckempfindlichkeit der zugehörigen Lymphdrüsen, Temperatursteigerung, Appetitmangel). Die Erscheinungen waren also ähnliche wie bei den entsprechenden Versuchen von R. Pfeiffer und Kolle bei Typhus (vergl. oben p. 540); nach 2—3 Tagen war die Reaktion stets abgelaufen. Das Blutserum der Personen zeigte (nicht vor dem 5. Tage, sicher aber vom 10. Tage nach der letzten Injektion ab, auch in den Fällen, in denen nur eine einzige Injektion abgetöteter Kultur vorgenommen worden war) sehr erhebliche spezifische Schutzwirkungen gegen die Cholerainfektion der Meerschweinchen. Noch nach Ablauf eines Jahres wurde von den immunisierten Personen ein Serum mit beträchtlichen spezifischen Wirkungen gewonnen.⁷

¹ Vergl. die Angaben von Achard und Bensaude (1897. — ref. Baumgartens Jahresber. 1897. p. 706).

² cf. die entsprechende Angabe in der oben (p. 639, Anm. 1) citierten „Anleitung“.

³ Ferrán. Die Literatur siehe in dem Sammelreferat über die Cholera-Immunität von Voges (Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 466).

⁴ Haffkine. Literatur siehe ebenda p. 469, No. 122—125.

⁵ Vergl. die kritische Besprechung von Kolle (Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 219).

⁶ Kolle. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 100; Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 1. p. 4.

⁷ Über die praktische Anwendung des genannten Immunisierungsverfahrens (bei einer Choleraepidemie, die 1902 in Japan herrschte) hat Murata (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 605 ff.) berichtet. Der prophylaktisch geimpfte Teil der Bevölkerung (77 907 Personen) zeigte 47 (0,06 %) Erkrankungsfälle; die Mortalität betrug hier 42,5 %. Unter dem nicht geimpften

Die spezifisch bakterienschädigenden Wirkungen, welche bei dem (oben ausführlich besprochenen) „R. Pfeifferschen Phänomen“ im Innern des Tierkörpers sich abspielen, sind nun auch *in vitro* — wenigstens in gewisser Weise — zu bemerken.¹ Auch hier zeigt sich das Blutserum spezifisch gegen die Cholerainfektion immunisierter Individuen mit bakterienschädigenden Eigenschaften dem Choleravibrio gegenüber ausgestattet. Auf eine eingehende Darstellung der hier in Betracht kommenden Verhältnisse können wir an dieser Stelle verzichten, da wir den Gegenstand bereits oben (p. 369 ff.) abgehandelt haben. Wir haben dort (p. 371, 375) darauf aufmerksam gemacht, dass man bei den *in vitro* zu beobachtenden schädigenden Beeinflussungen der Bakterien durch gleichnamiges spezifisches Immuneserum unterscheiden muss zwischen den Wirkungen der eigentlichen baktericiden Stoffe des Serums (der spezifischen Bakteriolyse) und den Wirkungen der Agglutinine. Dass die Agglutinationsreaktion ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel des modernen bakteriologischen Laboratoriums darstellt, und dass sie im Besonderen auch mit Vorteil zu benutzen ist, um die Cholerabakterien von ihnen ähnlichen Arten zu unterscheiden, haben wir oben (p. 371) bereits gesagt. Wir haben oben (p. 372) auch darauf aufmerksam gemacht, dass bezüglich des Ausfalls der Reaktion die Virulenz des vorliegenden Bakterienstammes von Bedeutung ist.² Über das Vorgehen bei der Ausführung der Agglutinationsreaktion in der Praxis zum Behufe der Differentialdiagnose des Choleravibrio vergl. im Übrigen die oben (p. 639, Anm. 1) citierte „Anleitung“. Über unter Umständen störende „Pseudoagglutination“ siehe Friedberger und Luerssen.³

Künstliche Choleravibrionenkulturen in peptonhaltigen Nährböden zeigen eine bestimmte chemische Reaktion („Cholera-reaktion“). Versetzt man nämlich eine derartige Kultur mit chemisch

Teile der Bevölkerung (825 287 Personen) kamen 1152 Erkrankungsfälle (0,13 %) vor; die Mortalität betrug hier 75 %.

¹ Zu betonen ist hier, dass die *in vitro*, ausserhalb des Organismus, sich abspielenden spezifischen Immunitätsreaktionen an Intensität in keinen Vergleich gebracht werden können mit den im Innern des Tierkörpers sich abspielenden spezifisch baktericiden Processen. Bei den letzteren (R. Pfeiffersches Phänomen) handelt es sich stets um erheblich energischere Wirkungen.

² Vergl. auch R. Pfeiffer und Kolle (Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 133).

³ Friedberger und Luerssen. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1597.

reiner Salz- oder Schwefelsäure, so nimmt sie eine leichte Rosa- bis intensive Burgunderrotfärbung an. Es bildet sich hierbei ein bestimmter Farbstoff („Cholerarot“). Die Reaktion gelingt mit gewöhnlicher Nährbouillon, in welcher die Vibrionen 24 Stunden lang bei Brüttemperatur gewachsen sind; besser aber nimmt man als Nährflüssigkeit eine einfache 1 proc. wässrige Peptonlösung, welche 1% Kochsalz enthält¹: „Peptonkochsalzlösung“, „Peptonwasser“. (Über die Darstellung dieses Nährbodens siehe oben p. 205). Zur Beschleunigung der Reaktion kann man die Flüssigkeit nach dem Säurezusatz etwas erhitzen.

Die genannte Reaktion wurde von drei verschiedenen Autoren, die unabhängig von einander arbeiteten, aufgefunden. Zuerst wurde sie mitgeteilt von Poehl² (1886), dann von Bujwid³ (1887) und in demselben Jahre auch von Dunham.⁴ Poehl fand die Reaktion an Gelatinestichkulturen, Bujwid und Dunham fanden sie an Kulturen auf flüssigen Nährböden. Von manchen Seiten wurde die genannte Reaktion als für die Choleravibrionen spezifisch hingestellt; von anderen Seiten jedoch wurden gegen die Specificität der Reaktion Einwände erhoben: man behauptete, dieselbe käme auch anderen Kommabacillenarten zu, die zwar morphologisch den Choleravibrionen ähnlich sind, sonst aber nichts mit ihnen zu tun haben. Durch Salkowski⁵ ist die Frage endgültig entschieden worden. Salkowski hat den Nachweis geliefert, dass die Cholerareaktion weiter nichts ist als die gewöhnliche Nitroso-Indolreaktion⁶ (Indol + salpetrige Säure = Rotfärbung); der rote Körper ist das Nitrosoindol (vergl. oben p. 526). Es gibt eine grosse Reihe von Bakterienarten, denen die Eigentümlichkeit zukommt, aus den Eiweisskörpern des Nährbodens Indol zu producieren (cf. oben p. 85), während anderen Bakterienarten diese Fähigkeit abgeht. Zu den indolproducierenden Arten gehört nun

¹ Siehe R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 326. — Die Tatsache, dass reine Peptonlösungen eine gute Vermehrung der Cholerabakterien gestatten, und dass solche Cholerakulturen die oben genannte Reaktion besser als Bouillonkulturen zeigen, wurde von Dunham (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887. p. 340) ermittelt.

² Poehl. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 19. Jahrg. 1886. p. 1162.

³ Bujwid. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887.

⁴ Dunham. Ebenda.

⁵ Salkowski. Virch. Arch. Bd. 110. 1887.

⁶ Vor der Salkowskischen Veröffentlichung hat bereits Poehl (l. c.) angegeben, dass der bei Säurezusatz zu Cholerakulturen sich bildende rote Farbstoff ein Skatolderivat ist, und dass er von Amylalkohol aufgenommen wird. Brieger (ebenfalls vor Salkowski) isolierte (Deutsche med. Wochenschr. 1887. No. 15) das Cholerarot aus Cholerakulturen. Er erkannte dasselbe (ebenda 1887. No. 22) als Indolderivat.

auch der Choleravibrio; es gehören dazu ferner mehrere (weiterhin noch zu besprechende) andere Arten von Kommabacillen, nämlich der Kommabacillus von Finkler, der Kommabacillus von Deneke, der Vibrio Metschnikoff, der Vibrio Berolinensis etc. Setzt man zu der Bouillon- oder Peptonkultur einer dieser Arten salpetrige Säure oder, was auf dasselbe hinauskommt, ein Gemenge von Kaliumnitrit und Schwefelsäure, so tritt Rotfärbung ein. Nun hat aber der Choleravibrio (und der Vibrio Metschnikoff sowie der Vibrio Berolinensis teilen diese Eigenschaft mit ihm) die fernere Eigentümlichkeit, die geringen Mengen von Nitraten, welche sich in dem Nährboden stets vorfinden, zu Nitriten zu reducieren¹, während dem Finklerschen und dem Denekeschen Kommabacillus diese Eigenschaft abgeht. In Cholerakulturen, in Kulturen des Vibrio Metschnikoff und in Kulturen des Vibrio Berolinensis sind also stets Indol und Nitrite vorhanden. Wird nun reine Salz- oder Schwefelsäure zugesetzt, so wird salpetrige Säure frei, welche die charakteristische Nitrosoindolreaktion veranlasst, während bei den Finklerschen und den Denekeschen Kommabacillen bei dem Zusatz reiner (salpetrigsäurefreier) Mineralsäuren die genannte Reaktion selbstverständlich ausbleiben muss.

Die vorhergehende Darstellung trifft auf die Verhältnisse, wie man sie gewöhnlich beobachtet, zu; es darf aber nicht verschwiegen werden, dass man im Laboratorium häufig auch bei den authentischen Finkler- und Deneke-Kulturen nach Zusatz von reiner Schwefelsäure Rotfärbung beobachtet; ohne Zweifel spielen hier Modifikationen des Nährbodens eine Rolle, die wir nicht beherrschen. Aus diesen Tatsachen sowie aus der weiteren, bereits erwähnten Tatsache, dass eine Reihe von Vibrionenarten die genannte Reaktion ganz regelmässig zeigen, geht hervor, dass die Nitrosoindolreaktion nur einen höchst beschränkten diagnostischen Wert besitzt. Man würde den letzteren, was den Choleravibrio angeht, nur so fassen können, dass eine Vibrionenkultur in Peptonwasser (cf. p. 664), die die genannte Reaktion nicht gibt, nicht als Cholerakultur angesehen werden darf. Aus dem positiven Ausfall der Reaktion würde bezüglich der eventuellen Choleranatur der geprüften Bakterienart nichts geschlossen werden können.

Die Bedingungen, unter welchen die Nitrosoindolreaktion in Peptonlösungen am besten zu Stande kommt, sind von Bleisch²

¹ cf. Petri. Centr. f. Bakt. Bd. 5. 1889. No. 17—18; vergl. ferner oben p. 83.

² Bleisch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893.

zum Gegenstande einer besonderen Untersuchung gemacht worden. Nach Bleisch gehört ein bestimmter Gehalt der Peptonlösung an Nitraten dazu; schon ein geringer Überschuss von Nitraten verhindert die Reaktion.¹

Die Nitrosoindolreaktion lässt sich übrigens nicht nur an Kulturen in flüssigen Nährböden, sondern auch an solchen auf festen Nährböden anstellen. Ausgezeichnet eignen sich nach den Erfahrungen des Verf.² dazu Oberflächenstrichkulturen auf Agar. Man setzt zu der entwickelten Kultur sehr verdünnte reine Schwefel- oder Salzsäure, und zwar so viel, dass die Oberfläche des Nährbodens völlig davon bedeckt wird, und sieht dann im Falle des positiven Resultates nicht allein die Bakterienmasse sich allmählich rosa bis rot färben, sondern auch die angrenzenden Teile des Nährbodens eine derartige Farbe annehmen. Auch Kartoffelkulturen eignen sich nach meinen Erfahrungen zur Anstellung der Reaktion.

Die genaue Kenntnis der in Vorstehendem dargestellten morphologischen und biologischen Eigenschaften des *Cholera vibrio* ermöglicht es nun, in verdächtigen Krankheitsfällen (z. B. ersten Fällen einer Epidemie) seine Anwesenheit oder Abwesenheit festzustellen und damit darzutun, dass es sich um *Cholera asiatica* handelt, resp. dass es sich nicht darum handelt. Denn der *Cholera vibrio* findet sich konstant und ausschliesslich bei *Cholera asiatica*; die Diagnose dieser Krankheit steht und fällt mit seinem Nachweise.

Die in der heissen Jahreszeit nicht selten auftretenden Fälle von sogenannter „*Cholera nostras*“ (Breachdurchfall), die mitunter nach kurzem Verlaufe tödlich enden, können der *Cholera asiatica* klinisch und pathologisch-anatomisch völlig gleichen, die Ausleerungen eines solchen Falles können mit denjenigen echter Cholerafälle makroskopisch und mikroskopisch völlig identisch sein — nur der bakteriologische Befund ist ein anderer: in dem „*Cholera nostras*“-Falle findet sich irgendwelche spezifische Mikroorganismenart nicht;

¹ Im Handel kommen ganz verschiedene Peptonsorten vor (cf. oben p. 189). Ist man im Besitze eines absolut nitratfreien Peptons, so beträgt nach Bleisch (l. c. p. 112, 114) der zweckmässigste Zusatz auf je 100 ccm der 1proc. Lösung dieses Peptons 30—50 Tropfen einer 0,08 proc. Lösung reinen Kaliumnitrats. Durch Ausprobieren hat man jedesmal festzustellen, ob die gerade vorliegende Peptonsorte den zweckentsprechenden Nitratgehalt besitzt.

² C. Günther. Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 1125.

in dem Falle von Cholera asiatica findet sich der Kochsche Vibrio. Bei der sogenannten „Cholera nostras“ handelt es sich nach Allem, was wir bisher darüber wissen, jedenfalls nicht um eine spezifische Ursache; die schweren Darmläsionen (Desquamation des Epithels [Flocken der Reiswasserstühle]), welche wir bei „Cholera nostras“ in genau derselben Weise finden können wie bei der echten Cholera asiatica, sind ohne Zweifel genau so auf Schädigungen durch giftige Körper zu beziehen, wie das bei der Cholera asiatica der Fall ist. Während aber bei der letzteren Krankheit das Gift ein spezifisches ist, gebildet bei der Vermehrung einer bestimmten, spezifischen Mikroorganismenart innerhalb des Körpers, so sind die bei der „Cholera nostras“ in Betracht kommenden Gifte wahrscheinlich in verschiedenen Fällen verschieden, und es ist auch durchaus noch nicht ausgemacht, dass diese Gifte in allen Fällen durch Mikroorganismen gebildet werden, und, wo das Letztere der Fall, dass sie innerhalb des von der Krankheit befallenen Körpers produziert werden. Es ist ein gewaltiger Unterschied bezüglich der im Interesse des Allgemeinwohls zu ergreifenden hygienischen Massregeln¹, ob der vorliegende unter verdächtigen Erscheinungen akut zu Grunde gegangene Fall Cholera asiatica oder „Cholera nostras“ ist: Im Falle der Cholera asiatica ist eine Krankheitsursache vorhanden, die die Fähigkeit hat sich ausserhalb und innerhalb des menschlichen Körpers zu vermehren und so die Krankheit zu reproducieren; im Falle der „Cholera nostras“ handelt es sich um Schädlichkeiten, die nach Allem, was wir darüber wissen, die Fähigkeit der Vermehrung und der Reproduktion nicht besitzen.

Wie gestaltet sich nun das praktische Vorgehen bei der bakteriologischen Untersuchung eines verdächtigen Falles? Obenan ist hier stets die Forderung zu stellen, dass das Material so frisch wie nur irgend möglich untersucht wird, dass es in möglichst originalem Zustande, möglichst in dem Zustande, in welchem es im Körper des Erkrankten vorhanden war, zur Prüfung herangezogen wird. Handelt es sich um einen verdächtigen Todesfall, so muss die Sektion so bald wie möglich nach dem Tode vorgenommen werden, damit der Dünndarminhalt zur Untersuchung entnommen werden kann;

¹ Über die von der deutschen Reichsregierung gegen die Cholera ergriffenen Massregeln siehe Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 10. 1896. Anlagen. p. 166 ff; siehe ferner „Anweisung des Bundesrats zur Bekämpfung der Cholera vom 28. Januar 1904 nebst den dazu erlassenen preussischen Ausführungsvorschriften vom 12. September 1904.“ Amtliche Ausgabe. Berlin. Richard Schoetz. 1905. (Preis M. 0,60).

handelt es sich um einen lebenden Kranken, so müssen die Dejektionen möglichst bald nach der Entleerung aus dem Körper untersucht werden. Die Forderung, das Material in jedem Falle möglichst frisch, möglichst original zu untersuchen, ist deshalb von so ausserordentlicher Bedeutung, weil der von dem Kranken entleerte resp. nach dem Tode in der Leiche stagnierende Darminhalt, je mehr Zeit verfliesst, desto mehr Veränderungen erleidet; es tritt Vermehrung der einen, Absterben der anderen Mikroorganismen ein, und es ist durchaus nicht unmöglich, dass die heute in dem Material vorhandenen und mit Leichtigkeit nachweisbaren Cholerabakterien morgen oder gar übermorgen nicht mehr vorhanden und also auch nicht mehr nachweisbar sind. Besonders bei Sommertemperatur treten solche Verschiebungen der bakteriologischen Beschaffenheit des Materiales sehr leicht und schnell ein. Lässt es sich nicht ermöglichen, die bakteriologische Prüfung desselben sofort in Angriff zu nehmen, muss es z. B. zur Untersuchung erst an ein mehr oder weniger entferntes Institut verschickt werden, so ist das Material (Dejektion des Kranken resp. doppelt unterbundene Dünndarmstücke der Leiche) — selbstverständlich ohne Zusatz von Desinfektionsmitteln — in gut verschliessbare Glasgefässe zu füllen, und die letzteren sind, am besten in Eis verpackt, auf dem kürzesten Wege an den Bestimmungsort zu befördern. Da es auch in diesem Falle vorkommen kann, dass das Material sich in der oben angedeuteten Weise verändert, so würde ich stets raten, dass der zu dem Falle zugezogene Arzt neben der Sorge um möglichst schnelle und zweckmässige Expedition des Materials noch die Herstellung einer Reihe von Ausstrichpräparaten aus demselben übernimmt. Diese Präparate werden mit dem übrigen Materiale zugleich an die Untersuchungsstelle eingesandt, um dort mikroskopisch geprüft zu werden. Es handelt sich hier nicht etwa um die Herstellung fertiger mikroskopischer Präparate von Seiten des mit Berufsgeschäften ohnehin überhäuftten Arztes, sondern nur um die Fixierung des momentan noch unverändert vorliegenden Krankheitsmateriales auf einer Glasfläche zum Zwecke der dauernden Festlegung in diesem originalen Zustande. Mit irgend einem passenden Metallinstrument, z. B. einer kleinen Pinzette (die nach dem Gebrauch durch Ausglühen desinficiert wird) oder Ähnlichem, wird aus dem verdächtigen Material eine Schleimflocke entnommen und auf eine durch Abwaschen etc. gut gesäuberte, trockene Glasfläche (im Notfalle genügt ein Stück Fensterglas etc.) so unter Aufdrücken ausgestrichen, dass Schleim- etc. Teilchen in dünner Schicht an der Glasfläche hängen bleiben. Man lässt die Schicht, ohne weiter

(durch Kratzen etc.) an ihr zu manipulieren, lufttrocken werden und legt dann die so vorbereiteten Glasstückchen, in reines Schreibpapier einzeln eingeschlagen, dem abzusendenden Untersuchungsmateriale bei. Sind mikroskopische Deckgläser zur Stelle, so wird man natürlich diese für den genannten Zweck gebrauchen.

Die auf die angegebene Weise — von frischem, originalem Material — hergestellten Ausstrichpräparate sind von gar nicht hoch genug anzuschlagendem Werte.¹ In einer solchen angetrockneten Schicht bleibt die Morphologie des aufgestrichenen Materiales dauernd völlig unverändert: und dem Untersucher, welcher nachher diese Präparate in der gewöhnlichen Weise des Trockenpräparates mit Anilinfarben färbt und mikroskopisch untersucht, ist damit wenigstens ein Einblick in die originalen morphologischen Verhältnisse ermöglicht und gesichert, wenn auch in dem flüssigen Untersuchungsmateriale solche Veränderungen vor sich gegangen sein sollten, dass ein sicheres Urteil allein nach der (mikroskopischen und Kultur-)Untersuchung des letzteren sehr schwer oder auch gar nicht möglich ist.

Die mikroskopische Untersuchung des frischen Materiales kann in positiven Fällen die Diagnose der Cholera asiatica ohne Weiteres entscheiden. Das ist nicht etwa so zu verstehen, dass, wenn man verdächtiges Material im frischen Zustande mikroskopisch untersucht, der Befund von kommaförmig gekrümmten Organismen ohne Weiteres zur Diagnose „Cholera“ berechtigte. Vereinzelte kommaförmig gekrümmte Bakterien kann man in jeder beliebigen Fäcesprobe antreffen. Zur mikroskopischen Diagnose „Cholera“ gehört vielmehr stets der Nachweis, dass Kommabacillen in sehr grossen Mengen, in das ganze Bild beherrschender Anzahl vorhanden sind. Ein derartiger Befund ist bisher bei keiner anderen Krankheit und ebenso wenig beim normalen Menschen gemacht worden: er ist für Cholera asiatica charakteristisch. Auch finden sich die Vibrionen, wie das Koch bereits 1884 beschrieben und abgebildet² und später wieder in Erinnerung gebracht³ hat, in

¹ Auf die Wichtigkeit der Fixierung des originalen Materials in Form von Ausstrichpräparaten besonders auch in dem Falle, dass die Untersuchung dieser Präparate nicht an Ort und Stelle selbst vorgenommen werden kann, habe ich seit 1893 (3. Auflage dieses Buches, p. 281) aufmerksam gemacht. In die „Anweisung zur Entnahme und Versendung choleraverdächtiger Untersuchungsobjekte“ (im Erlass des preuss. Kultusministers vom 6. Novbr. 1902; cf. oben p. 640, Anm.) hat dieser wichtige Punkt Aufnahme gefunden.

² R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1884. No. 32. p. 501.

³ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 324.

den bei der Präparation fadenförmig ausgezogenen Stellen des Schleims häufig in charakteristisch geformten Gruppen liegend: „Sie bilden nämlich Häufchen, in denen die einzelnen Bacillen sämtlich dieselbe Richtung haben, so dass es so aussieht, als wenn ein kleiner Schwarm derselben, wie etwa Fische in einem langsam fließenden Gewässer, hinter einander herziehen.“ Dieses Bild (siehe Taf. X, Fig. 59) im Besonderen ist für *Cholera asiatica* durchaus charakteristisch. Es sei aber nochmals betont, dass diese Sicherheit der mikroskopischen Cholera-diagnose ausschliesslich für die Untersuchung des absolut frischen, originalen Materials gilt, und dass sie nur gilt für den positiven, zweifellosen Befund. Wird das Material nicht frisch untersucht, oder trifft man bei frischem Material die Vibrionen nicht in überwiegender Anzahl oder auch gar nicht an, so ist aus solchem Befunde nie ein Urteil zu ziehen. Hier sind wir bezüglich des letzteren ausschliesslich auf die Kulturuntersuchung angewiesen. So viel ist aber sicher, dass ein gutes, von dem frischen Materiale hergestelltes mikroskopisches Präparat unter Umständen die Diagnose ermöglichen kann, wo sie aus den veränderten und verdorbenen Dejektionen nicht mehr zu stellen ist.

Selbstverständlich wird, wo dies irgend angängig ist, die mikroskopische Untersuchung durch die Kulturuntersuchung ergänzt.

Es ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass sich in den Dejektionen echter Cholerafälle (neben den Kochschen Kommabacillen), und ebenso auch in den Dejektionen von „*Cholera nostras*“-Fällen, nicht selten spirillenförmige Gebilde vorfinden. Es handelt sich bei diesen spirillenförmigen Gebilden höchst wahrscheinlich um zwei von einander differente Formen. Die am häufigsten beobachteten hierher gehörigen Dinge haben die Gestalt der gewöhnlichen Zahnspirochaeten (cf. Taf. I, Fig. 1, rechts und links am Rande des Bildes): feine, schwach färbbare, mit unregelmässigen flachen Windungen und mit zugespitzten Enden versehene Spirillen. Viel seltener scheint eine andere hierher gehörige Form zu sein: ziemlich grosse, mit mehreren regelmässigen Windungen versehene, aber hier und da auch Kommaform zeigende Gebilde, welche ebenfalls zugespitzte Enden besitzen. (Überträgt man auf die Gestalt dieser letzteren Gebilde die für die Durchschnittszeichnung einer Welle gebräuchlichen Bezeichnungen, so handelt es sich um schön gleichmässig geformte, hohe und weite Wellenberge und um entsprechend gestaltete Täler.) Beide Spirillenformen sind schon nach ihrer Gestalt nicht mit Cholera-bakterien zu verwechseln: die Cholera-bakterien sind plumper, kürzer und dicker als die fraglichen Gebilde; die letzteren haben ausserdem

(wie bereits erwähnt) zugespitzte Enden, während die Enden der Cholerabakterien stumpf abgerundet sind. Die Herstammung dieser Spirillen und die Rolle, welche ihnen eventuell zukommt, ist noch völlig zweifelhaft; übrigens haben sich beide Spirillenformen der künstlichen Züchtung bisher im Allgemeinen widersetzt.¹ Auf das Vorkommen der fraglichen Gebilde in Dejektionen von Cholera asiatica resp. von „Cholera nostras“ hat zuerst (1884) Escherich² aufmerksam gemacht; dann wurden die Gebilde (1886) von de Giaksa und Lustig³, ferner (1887) von Gruber⁴ sowie von V. Babes⁵, dann (1892) von Fürbringer⁶, vielleicht auch von M. Kirchner⁷, gesehen; später hat Kowalski⁸ wiederum die Aufmerksamkeit auf diese

¹ Nur Bonhoff (Arch. f. Hyg. Bd. 26. 1896. p. 190 ff.) hat über gelungene künstliche Kultivierung dieser Spirillen berichtet. Nach der (bisher nicht bestätigten) Bonhoffschen Ansicht handelt es sich um eine Art, in deren Entwicklungskreislauf die verschiedensten Formen, gekrümmte und gerade, dickere und dünnere Stäbchen, grössere S-Formen, feinste Spiralen, gehören.

² Escherich (Münch. ärztl. Intell.-Bl. 1884. No. 51. p. 562 links); der Autor bemerkt hier, dass sich „Zahnspirochaeten“ in Cholerastühlen in grosser Häufigkeit finden.

³ de Giaksa und Lustig (Wien. med. Wochenschr. 1886. p. 424, 425). Feine Spirillen neben Kommas in den (bakteriologisch sonst nicht weiter untersuchten) Ausleerungen eines Cholerakranken. Gute Zeichnung daselbst p. 425; nach der letzteren handelt es sich um die zahnspirochaeten-förmigen Gebilde.

⁴ Gruber (Wien. med. Wochenschr. 1887. p. 225) fand in 2 Cholerafällen „Schraubenfäden in ungeheuren Massen“.

⁵ V. Babes (6. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. Wien. 1887. Verhandlungen Heft 18. p. 80 und 118, 119) konstatierte in Reiswasserstühlen bei „Cholera nostras“ öfters Spirochaeten mit zugespitzten Enden, die nicht auf Gelatine wuchsen.

⁶ Fürbringer (Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 34. p. 768). Hier handelte es sich um die schön regelmässigen, grossen Spirillen bei einem Falle von „Cholera nostras“; die bakteriologische Untersuchung wurde durch Wernicke ausgeführt.

⁷ M. Kirchner (Berl. klin. Wochenschr. 1892. p. 1074): sehr lange und zierliche, künstlich nicht züchtbare Spirillen bei 2 Fällen von „Cholera nostras“.

⁸ Kowalski (K. K. Ges. d. Ärzte in Wien. 1. Dec. 1893. — Offic. Protokoll Wien. klin. Wochenschr. 1893. p. 888): 2 choleraverdächtige Fälle, in denen sich keine Kommabakterien, sondern feine, nicht züchtbare Spirillen fanden. Ferner hat Kowalski (Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. p. 324) dieselben Gebilde in 11 Fällen, die Cholerakranke resp. Choleraleichen betrafen, gefunden („Spirillum hachaiiae“).

Gebilde gelenkt, und eine Reihe anderer Autoren¹ haben über entsprechende Befunde berichtet.

Behufs der Kulturuntersuchung verdächtigen Materials geht man so vor, dass man von den Dejektionen oder von dem Darminhalt der Leiche, und zwar am besten von einer Schleimflocke, zunächst (vergl. Weiteres p. 674) Gelatineplatten anlegt (cf. oben p. 217 ff.). Zu diesem Zwecke zerreibt und verteilt man das Material in einem Röhrchen geschmolzener Nährgelatine (passender Beschaffenheit; cf. oben p. 639), legt Verdünnungen an und giesst die so inficierte Gelatine auf Platten, in Schälchen etc. aus. Die Platten (oder Schälchen etc.) sollen bei 22° C. aufbewahrt werden. Bei dieser Temperatur sind die aus den event. vorhandenen Cholerabakterien entstehenden Kolonien in 18—24 Stunden so weit gediehen, dass sie eine sichere Beurteilung gestatten. (Benutzt man Nährgelatinen, welche höheren Temperaturen — etwa 28° C. — ausgesetzt werden können, ohne zu schmelzen, so kann man [wenn man die Kultivierung bei der genannten Temperatur vornimmt] schon in 9—10 Stunden Kulturen erhalten, welche eine sichere Diagnosestellung ermöglichen. Solche Nährgelatinen konstruierten P a n e sowie E l s n e r; cf. oben p. 195.)²

Entwickelte Platten von Choleradejektionen bieten nun schon makroskopisch ein von anderen Fäcesplatten differentes Bild. Während nämlich auf Fäcesplatten im Allgemeinen — im Gegensatz zu der enormen Anzahl der mikroskopisch in dem Aussaatmaterial nachweisbaren Bakterien — gewöhnlich nur relativ spärliche Kolonien bei Zimmertemperatur zur Entwicklung gelangen (cf. oben p. 568), so findet man Platten von Choleradejektionen gewöhnlich mit Kolonien übersät, deren grösste Mehrzahl dem Cholera vibrio angehört: Der Cholera vibrio unterscheidet sich von der Mehrzahl der sonst in Fäces vorkommenden Bakterien schon dadurch, dass er auf der Gelatineplatte gut zur Auskeimung gelangt. Findet man nun bei der Untersuchung der Platte mit schwacher Vergrösserung die den Cholerakolonien zukommenden Merkmale (cf. p. 640), und konstatiert man bei der Abimpfung der fraglichen Kolonien und Untersuchung des Abgeimpften mit starker Vergrösserung, dass die Kolonien aus kommaförmigen Organismen bestehen, so ist die Diagnose „Cholera asiatica“ sichergestellt. Die mit Erlass des preuss.

¹ Abel. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. No. 7; Aufrecht. Ebenda No. 12. Rechtsamer. Ebenda No. 21; Grassberger. Wien. klin. Wochenschr. 1894. No. 50. p. 943; Pestana und Bettencourt. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 522; Nicolle. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 88.

² Vergl. auch die der Arbeit von Elsner (Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894) beigegebenen, von mir hergestellten Photogramme von Plattenkolonien.

Kultusministers vom 6. Novbr. 1902¹ gegebene „Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle“ verlangt allerdings behufs Abschlusses der Diagnose in jedem Falle noch eine besondere Prüfung bzw. Identifizierung des mit Hilfe der Plattenkultur gewonnenen reinen Bakterienmaterials. Dieselbe ist nach dieser Vorschrift in ersten Fällen einer Epidemie durch die Agglutinationsprobe² (cf. oben p. 371 ff., p. 663) und den R. Pfeifferschen Versuch³ (cf. oben p. 659) zu bewerkstelligen; für weiter folgende Fälle wird die Agglutinationsprobe als ausreichend erachtet.

Es muss an dieser Stelle betont werden, dass die oben genannte sichere Diagnose aus dem Plattenbefunde nur dann möglich ist, wenn — was wir voraussetzten — die Platte mit solchem Material angelegt ist, welches unmittelbar von dem erkrankten Menschen stammt. Im unmittelbaren Zusammenhange mit dem Krankheitsfalle ist ein derartiger Plattenbefund für Cholera asiatica durchaus spezifisch; er ist sonst nirgends erhoben worden. Auf der anderen Seite ist der blosse Plattenbefund ohne das Kriterium des Zusammenhanges mit dem Krankheitsfalle — z. B. der Befund an einer mit choleraverdächtigem Trinkwasser angelegten Platte — wenn die vorhandenen Kolonien auch noch so grosse Ähnlichkeit mit Cholera kolonien haben, für die Diagnostizierung des Cholera vibrio nicht ohne Weiteres zu verwerten. Selbst wenn die verdächtigen Kolonien aus kommaförmigen Bakterien zusammengesetzt sind, ist die sichere Beurteilung nicht ohne Weiteres möglich; denn wir kennen von dem Cholera vibrio differente Kommabacillenarten, deren Plattenkolonien in gewissen Entwicklungsstadien genau so aussehen wie die Kolonien des Cholera vibrio; wir wissen auch, dass derartige Kommabacillenarten im Wasser vorkommen können. Auf der anderen Seite aber wissen wir mit Sicherheit, dass im menschlichen Darms vorkommende Kommabacillen, die zur Entstehung (zahlreicherer) choleraähnlicher Kolonien auf der Platte Veranlassung geben, nur Cholera vibrien sein können.⁴

¹ cf. oben p. 640, Anm.

² Cholera immunserum, welches sich zur Anstellung der Probe eignet („Testserum“), ist von dem Kgl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin zu beziehen. Vorschrift für die Anstellung der Reaktion siehe l. c. Siehe auch oben p. 663.

³ Hierzu sind nach der citierten amtlichen Anleitung 4 Meerschweinchen erforderlich. Das notwendige Immunserum ist vom Kgl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin zu beziehen. Genaue Anleitung für den Versuch findet sich an der citierten Stelle.

⁴ Vergl. bezüglich der vorhergehenden Auseinandersetzung die oben (p. 304—306) gegebenen Ausführungen.

(Zur abschliessenden Diagnose bei Wasseruntersuchungen verlangt die oben citierte amtliche „Anleitung“ stets die Prüfung der gewonnenen Reinkulturen mit Hülfe der Agglutinationsprobe¹ und des R. Pfeifferschen Versuchs.)

Koch² hat neben der Gelatineplattenkultur auch die Agarplattenkultur zur Choleradiagnose empfohlen. Man lässt das geschmolzene, in Doppelschalen ausgegossene sterile Agar zunächst erstarren und dann (zum Zwecke der Verdunstung der ausgepressten oberflächlichen Flüssigkeitsschicht) mehrere Tage im Brutschrank stehen.³ Auf die Oberfläche des so vorbereiteten Nährbodens breitet man das zu untersuchende Material mit einer Platinöse etc. (cf. oben p. 245) aus. Bei 37° C. entstehen dann aus Cholerabakterien schon nach 8—10 Stunden relativ grosse Kolonien, die allerdings in ihrem Aussehen nicht sehr charakteristisch sind (cf. oben p. 642). Die Kolonien muss man dann abimpfen und auf kommaförmige Organismen untersuchen. Findet man zahlreichere (cf. oben p. 672), aus Kommabacillen zusammengesetzte Kolonien, und stammte das Material unmittelbar von dem erkrankten Menschen, so kann es sich nur um Choleravibrien handeln. — Die Agarplattenkultur kann zur Beschleunigung der Diagnosestellung verwandt werden. In jedem Falle wird man sich auf sie allein — bei dem wenig charakteristischen Aussehen der Kolonien und bei den vorkommenden Schwankungen in der Form der Einzelzellen des Choleravibrio (cf. p. 638) — nicht verlassen, sondern daneben stets auch Gelatineplatten anlegen, welche ein viel sichereres, wenn auch nicht so schnell zu erhebendes, Urteil gestatten.

Zur weiteren, wenn nicht Sicherung, so doch Bestätigung der Diagnose kann neben der Gelatine- und der Agarplattenkultur auch die (mit hergestellten Reinkulturen, am besten in Peptonlösung [cf. oben p. 664], anzustellende) Nitrosoindolreaktion ausgeführt werden; ferner kommen hier, wie bereits oben (p. 673) bemerkt, die Agglutinationsprobe und die R. Pfeiffersche Reaktion in Frage.

¹ Das anzuwendende Choleraimmunserum soll möglichst hochwertig sein (cf. C. Prausnitz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 298).

² R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 330.

³ Auch andere Manipulationen eignen sich zur Entfernung der oberflächlichen Flüssigkeitsschicht (cf. oben p. 242). Die oben (p. 673) citierte amtliche „Anleitung“, welche die Agarplattenkultur in den Rahmen der bei der bakteriologischen Choleradiagnose regelmässig auszuführenden Kulturuntersuchungen aufnimmt, empfiehlt, die mit dem Agar beschickten Schälchen nach der Erstarrung des Nährbodens und vor der Impfung zunächst $\frac{1}{2}$ Stunde im Brutschrank bei 37° C. offen, die Nährbodenoberfläche nach unten gerichtet, stehen zu lassen.

Über den gesamten Gang der bakteriologischen Cholerauntersuchung mit den der modernen Wissenschaft zu Gebote stehenden Hilfsmitteln orientiert die bereits mehrfach citierte (cf. oben p. 673), mit Erlass des preussischen Kultusministers vom 6. Novbr. 1902 gegebene „Anleitung“. Auch die zu benutzenden Nährböden sind ihrer zweckmässigen Herstellung nach dort genau angegeben (über die Nährgelatine vergl. oben p. 640, Anm.). Ferner findet sich dort, wie bereits oben (p. 669, Anm. 1) bemerkt, eine Anweisung zur Entnahme und Versendung choleraverdächtiger Untersuchungsobjekte.

Alle für die bakteriologische Choleradiagnose in Frage kommenden Kriterien, das mikroskopische Bild, die Gelatine-, die Agarplatte, die Indolreaktion, die Agglutinationsreaktion und der R. Pfeiffersche Versuch, geben — wenn das Material wirklich von einem Cholerafalle stammt und frisch zur Untersuchung kommt — gewöhnlich übereinstimmende Resultate. Das Resultat der mikroskopischen Untersuchung kann (siehe oben p. 669) mitunter zweifelhaft sein, während die übrigen diagnostischen Hilfsmittel ein völlig sicheres, übereinstimmendes, unzweideutiges Resultat ergeben.

Steht das zu untersuchende Material nicht in unmittelbarem Zusammenhange mit einem verdächtigen Krankheitsfalle, liegen z. B. Dejektionen vor, die schon eine Reihe von Tagen bei Sommertemperatur gestanden haben und verfault sind, oder hat man ein des Cholera-vibriengehaltes verdächtiges Trinkwasser zu untersuchen etc., so gestaltet sich die Diagnose nicht ganz so einfach wie bei frischem, vom Kranken oder von der Leiche stammendem Material (cf. oben p. 304 ff.). Hat man in solchen Fällen kommaförmige Organismen aufgefunden, so muss man sie nach allen Richtungen hin, d. h. durch Züchtung auf den verschiedensten Nährböden und bei verschiedenen Temperaturen, durch Anstellung der Indolreaktion, der Agglutinationsreaktion und der R. Pfeifferschen spezifischen Immunitätsreaktion (vergl. oben p. 673) prüfen, ehe man ein Urteil über ihre eventuelle Choleranatur abgibt. Wegen der schliesslichen Beurteilung sei auf die Bemerkungen oben p. 305 verwiesen.

Um in solchen Fällen, wo in den verdächtigen Dejektionen nur wenige oder gar keine Kommaformen mikroskopisch auffindbar sind, die event. vorhandenen Cholera-bakterien dennoch der mikroskopischen Beobachtung und weiteren Untersuchung zugänglich zu machen, hat Schottelius¹ folgendes Verfahren empfohlen: 100—200 ccm der

¹ Schottelius. Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 14.

verdächtigen Dejektionen werden mit 250—500 ccm Nährbouillon innig vermischt; das Gemisch bleibt 10—12 Stunden in offenem Gefäße bei Brüttemperatur stehen. Die event. vorhandenen (sauerstoffbedürftigen [cf. p. 639]) Cholera-bakterien sollen sich währenddessen an die mit der atmosphärischen Luft in Kontakt stehende Oberfläche der Flüssigkeit begeben und sich hier vermehren, so dass man nach Ablauf der obengenannten Zeit durch mikroskopische Untersuchung einer Spur der oberflächlichen Schicht der Flüssigkeit ihre Gegenwart nachweisen kann. Buchner¹ hat ein ähnliches Verfahren der „Vorkultur“, welches ebenso wie das Schotteliussche eine relative Vermehrung der vorhandenen Cholera-bakterien anderen Mikroorganismen gegenüber bezweckt, angegeben: Er sterilisiert eine 7 Tage im Brüttschrank gewachsene Bouillon- oder Peptonkultur des Cholera-vibrio durch Kochen und verdünnt sie dann mit dem 10fachen Volumen 0,6 proc. Kochsalzlösung. Der so erhaltene flüssige Nährboden ist für die Cholera-bakterien nach Buchner viel günstiger als für andere Organismen. Bringt man kleine Quantitäten des zu untersuchenden Materials in diesen Nährboden hinein, so sammeln sich etwa vorhandene Cholera-bakterien an der Oberfläche der Flüssigkeit an, vermehren sich hier und bilden ein Häutchen, welches die Cholera-bakterien event. in Reinkultur enthalten kann. An die genannten Methoden der Vorkultur von Schottelius und von Buchner lehnen sich Verfahrensweisen an, welche Gruber², Bujwid³ und Andere angegeben haben. Koch⁴ hat später empfohlen, eine relative Vermehrung der Cholera-bakterien in dem zu untersuchenden Materiale dadurch herbeizuführen, dass man in die oben (p. 664) angegebene Pepton-Kochsalzlösung, die sich im Reagensglase befindet, eine oder mehrere Platinösen der zu untersuchenden Dejektion oder einige Schleimflocken aus derselben einbringt und dann die Kultur in den Brüttschrank (37° C.) stellt. Die event. vorhandenen Cholera-bakterien vermehren sich in diesem ihnen ausserordentlich zusagenden (p. 664, Anm. 1) Nährboden sehr schnell und bilden oft schon nach 6 Stunden an der Oberfläche der Flüssigkeit ein zusammenhängendes Häutchen, welches dann mikroskopisch und durch Plattenkultur weiter untersucht wird.⁵

¹ H. Buchner. Münch. ärztl. Intell.-Bl. 1885. No. 50.

² Gruber. Wien. med. Wochenschr. 1887. No. 7, 8.

³ Bujwid. Centr. f. Bakt. Bd. 4. 1888. p. 494.

⁴ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 326 ff.

⁵ Maassen (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 9. 1894. p. 122) hat ein anderes Princip der Vorkultur angegeben: Er streicht das Material auf der Oberfläche von erstarrtem Blutserum aus. Waren Cholera-bakterien in

Selbstverständlich wird man bei Benutzung solcher „Vorkultur“-Methoden, solcher Methoden, die den Zweck haben, das Untersuchungsmaterial an Choleravibrionen „anzureichern“, niemals versäumen dürfen, gleichzeitig mit der Vorkultur Plattenkulturen anzulegen; denn es ist nie mit Sicherheit auszuschliessen, dass in dem Untersuchungsmateriale eine anderweitige Bakterienart vorhanden ist, die ein ähnliches Sauerstoffbedürfnis besitzt wie der Choleravibrio, und die vermöge ihrer Eigenbeweglichkeit ebenfalls an die Oberfläche der Flüssigkeit steigt und dort sogar den Choleravibrio verdrängt. Natürlich wird diese Möglichkeit der Verdrängung und Überwucherung des Choleravibrio durch eine andere Bakterienart eine verschiedene sein müssen je nach der Zeitdauer, während der das Gemisch der Brüttemperatur ausgesetzt wurde. Koch¹ gibt ausdrücklich an, dass die Untersuchung der Pepton-Vorkultur am besten 6—12 Stunden nach der Aussaat vorgenommen wird, dass später die Cholerabakterien auch in den oberflächlichen Flüssigkeitsschichten gewöhnlich von anderen Bakterien überwuchert und verdrängt werden, so dass also der Fall eintreten kann, dass sie bei einer zu späten Untersuchung nicht mehr gefunden werden. Jedenfalls aber ist die Möglichkeit der Überwucherung auch in den ersten Stunden der Vorkultur im einzelnen Falle a priori nie von der Hand zu weisen, und ein bei der Vorkultur sich ergebendes negatives Resultat würde daher stets mit Vorsicht zu verwerthen sein (vergl. auch die Bemerkungen oben p. 282). Durch gleichzeitige Anlegung von Plattenkulturen aus dem Untersuchungsmaterial (die übrigens Koch bei Gelegenheit der Empfehlung der Pepton-Vorkultur für die Untersuchung von Dejektionen in erster Reihe vorschreibt²) sichert man sich jedenfalls stets die Übersicht über die ursprünglich vorhandenen Verhältnisse.

Es muss übrigens darauf hingewiesen werden, dass nicht in jedem Cholerafälle die Kochschen Vibrionen in jeder einzelnen Portion der Dejektionen vorhanden sind. Sie können gelegentlich während ganzer Tage aus den Dejektionen verschwinden, um dann wieder aufzutreten. Aus einer einzelnen Untersuchung mit negativem Er-

dem Materiale vorhanden, so haben dieselben nach 6—12, spätestens nach 20 Stunden Brutschrankkultur das Blutserum an den entsprechenden Stellen peptonisiert; der Nährboden erscheint dann wie angefressen, es haben sich Löcher und Rinnen gebildet, in deren Tiefe die Vibrionen meist in Reinkultur zu finden sind.

¹ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 327.

² Auch die oben (p. 673, 675) citierte amtliche „Anleitung“ stellt sich auf diesen Standpunkt.

gebnis ist also ein bindender Schluss nicht ohne Weiteres gestattet.¹ Im Durchschnitt sind die Cholera-bakterien bis zum 10. Tage nach der Erkrankung im Darminhalt anzutreffen.² (Gelegentlich scheinen sie sich lange Zeit in dem Darm des Menschen halten zu können. Dönitz³ fand sie in einem Falle bis zum 46. Krankheitstage; Kolle⁴ in einem Falle bis zum 48. Krankheitstage.)

Behufs der Untersuchung von verdächtigem Wasser auf event. vorhandene Cholera-bakterien ging man früher ausschliesslich so vor, dass man eine geringe Quantität des zu untersuchenden Wassers mit geschmolzener Nährgelatine vermischte, das Gemisch zur Platte ausgoss und dann unter den aufgehenden Kolonien auf cholera-kolonien-ähnlich aussehende fahndete. Findet man bei dieser Gelegenheit derartige Kolonien, so werden sie abgeimpft, ihr Inhalt wird auf Kommabacillen geprüft, und, falls sich Kommabacillen finden, wird das Material auf seine sonstigen Kultur- etc. Eigenschaften hin (am besten unter ständiger Vergleichung mit authentischen Cholera-vibrien) untersucht, um dann event. (mit mehr oder weniger grosser Sicherheit resp. Wahrscheinlichkeit) als mit Cholera identisch oder als von Cholera different erkannt zu werden.⁵ Mit Hülfe dieser Gelatineplattenmethode hat z. B. Koch (cf. oben p. 279, 644) 1884 in dem Wasser eines Tank in der Nähe von Calcutta Cholera-bakterien nachgewiesen, und auch in einigen späteren Fällen ist der Nachweis von Cholera-bakterien im Wasser auf diese Weise gelungen.

Im Allgemeinen aber hat, wie wir bereits oben (p. 280) auseinandersetzen, die Feststellung vereinzelter Cholera-kolonien auf der Gelatineplatte neben einer grossen Überzahl anderer Kolonien — die sich auf Wasserplatten gewöhnlich entwickeln — ihre sehr grossen Schwierigkeiten; und es ist deshalb ohne Weiteres verständlich, dass die ge-

¹ Vergl. Rumpel. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 7.

² Vergl. Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 157.

³ Dönitz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 49.

⁴ Kolle. Ebenda. p. 48.

⁵ Die Prüfung auf die eventuelle Cholera-natur der bei solcher Gelegenheit gefundenen Kommabacillen hat mit der allergrössten Sorgfalt und unter Berücksichtigung sämtlicher Kriterien der Artbestimmung zu geschehen (vergl. namentlich auch oben p. 673); die Wasseruntersuchungen, die gelegentlich der Cholera-epidemie 1892 von vielen Seiten ausgeführt wurden, haben gezeigt, dass im Wasser ganz regelmässig Kommabacillenarten vorkommen, die in der Form der Plattenkolonie, wenn auch unter Umständen nur in gewissen Entwicklungsstadien, mit Cholera grössere oder geringere Ähnlichkeit aufweisen (cf. weiter unten im Text).

nannte Methode nur in sehr wenigen Fällen ein positives Resultat gezeitigt hat. Man hat deshalb nach Verbesserungen der Methode gesucht, und es sind derartige Verbesserungen mehrfach angegeben und von autoritativen Stellen empfohlen worden. Wir sagten bereits oben (p. 280), dass die Verbesserungen darauf beruhen, dass man dem zu untersuchenden Wasser zunächst bestimmte für das Wachstum der Cholerabakterien günstige Zusätze gibt, und dass man das Gemisch dann eine gewisse Zeit bei einer für die Cholerabakterien sehr günstigen, für die Wasserbakterien weniger günstigen Temperatur stehen lässt. Man sucht dadurch — in ähnlicher Weise, wie es die (cf. oben p. 675 ff.) von Schottelius und Anderen angegebenen, in modificierter Weise später auch von Koch empfohlenen „Anreicherungs“-Methoden bei der Untersuchung von Dejektionen bezwecken — eine relative Vermehrung der event. vorhandenen Cholerabakterien anderen Bakterien gegenüber zu erzielen. In der resultierenden, im Vergleich zu dem ursprünglichen Wasser an Cholerabakterien so viel reicheren Flüssigkeit müssen die letzteren selbstverständlich viel leichter nachweisbar sein als in dem ursprünglichen, an Cholerabakterien armen Wasser.

Eine derartige Methode der „Vorkultur“ wurde meines Wissens zuerst von Pasquale¹ zum Zwecke der Auffindung der Cholerabakterien im Wasser benutzt. Dann hat Heim² ein derartiges Verfahren empfohlen (Zusatz von 2% Pepton und 1% Kochsalz zu dem zu untersuchenden Wasser und folgender Aufenthalt im Brutschrank), ferner Loeffler³ (200 ccm des Wassers werden mit 10 ccm alkalischer Peptonbouillon versetzt; das Gemisch wird 24 Stunden im Brutschrank gehalten, und es werden dann von der oberflächlichen Flüssigkeitsschicht Platten angelegt); ähnlich ist auch das Verfahren von Arens.⁴ Flügge⁵ empfiehlt, zu 100 ccm des zu untersuchenden Wassers so viel konzentriertes alkalisches Peptonwasser zuzusetzen, dass eine 1 proc. Peptonlösung entsteht; die Mischung wird 10 Stunden bei 37° C. gehalten, und dann werden von der Oberfläche der Flüssigkeit Proben zu Gelatineplatten verarbeitet oder auf Agar gebracht. Koch⁶ setzt dem Wasser

¹ Pasquale. cf. oben p. 651, Anm. 2. Der Autor züchtete bei dieser Gelegenheit einen Wasservibrio rein, welcher mit dem Choleravibrio nicht identisch ist (vergl. auch weiter unten im Text p. 685).

² Heim. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 353 ff.

³ Loeffler. Greifswalder med. Verein. 3. Dec. 1892. — Centr. f. Bakt. Bd. 13. p. 384.

⁴ Arens. Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 10.

⁵ Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 167.

⁶ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 336.

1% Pepton und 1% Kochsalz zu, hält die Mischung dann bei 37° C. Nach 10, 15, 20 Stunden wird die Oberfläche auf Cholerabakterien weiter untersucht. Auch die mehrfach (oben p. 673, 675) citierte amtliche „Anleitung“ verwendet das Princip der Vorkultur bei der Untersuchung von Wasser auf Cholerabakterien.

Wenn man derartige Methoden anwendet, so wird man es sich stets gegenwärtig halten müssen, dass — ebenso, wie wir es oben (p. 677) für die entsprechende Behandlung zu untersuchender Dejectionen entwickelt haben — es nie a priori ausgemacht ist, dass nicht in dem zu untersuchenden Wasser Bakterien vorhanden sind, welche bei der geschilderten Behandlung eine ähnliche Vermehrung erfahren wie die Cholerabakterien, die dabei event. sogar noch günstigere Bedingungen finden als die Cholerabakterien und die letzteren überwuchern und unterdrücken. (Einen Mikroorganismus, welcher die letzteren Eigenschaften besitzt, und der noch dazu ein für Meerschweinchen pathogener [cf. oben p. 652 ff.] und die Nitrosoindolreaktion gebender *Vibrio* ist, habe ich¹ z. B. in dem *Vibrio Berolinensis* [cf. weiter unten im Text] festgestellt.) Es ist deshalb stets erforderlich, neben der Vorkultur Plattenkulturen von dem ursprünglichen Wasser anzustellen, welche allein eine Übersicht über die originalen Verhältnisse gestatten.

26. Der *Vibrio* Metschnikoff.

Im Jahre 1888 publicierte Gamaleïa² Untersuchungen über eine in Odessa im Sommer epizootisch vorkommende, äusserlich der Hühnercholera (cf. oben p. 607) sehr ähnliche, Krankheit des Geflügels, namentlich junger Hühner („Gastro-entérite cholérique“). Pathologisch-anatomisch unterscheidet sich die Krankheit von der Hühnercholera besonders dadurch, dass die Milzschwellung fehlt, und dass der Darm einen mehr choleraähnlichen Zustand zeigt. Gamaleïa führte den Nachweis, dass die genannte Krankheit veranlasst wird durch eine bestimmte Kommabacillenart („*Vibrio Metschnikovi*“), welche dem Choleravibrio in vieler Beziehung ausserordentlich ähnlich ist. — Eine genauere Kenntnis des *Vibrio* Metschnikoff verdanken wir R. Pfeiffer.³

¹ C. Günther. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 221.

² Gamaleïa. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1888. No. 9, 10; drei weitere Publikationen von Gamaleïa ebenda. 1889. No. 10, 11 und 12.

³ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 347 ff.

Der *Vibrio* Metschnikoff ist ein gekrümmtes Stäbchen, ein Komma-bacillus. Seine Zellen sind etwas kürzer und (gewöhnlich) erheblich stärker gekrümmt als die des *Cholera*vibrio (cf. Taf. XI, Fig. 65). Der Organismus ist lebhaft eigenbeweglich. Die Bewegung wird, wie Loeffler¹ gefunden hat, vermittelt durch einen langen, sehr feinen Geisselfaden, welcher, wie beim *Cholera*vibrio, dem einen Ende der Zelle angeheftet ist. Die Geisseln lassen sich nach der oben (p. 133 ff.) beschriebenen Loefflerschen Methode gut darstellen. In künstlichen Kulturen zeigen sich häufig (ähnlich wie beim *Cholera*vibrio; cf. p. 638) Spirillenbildungen.

Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der *Vibrio* nicht.

Der *Vibrio* Metschnikoff ist fakultativ anaërob. Er wächst auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden bei Zimmer- sowohl wie bei Brüttemperatur; bei letzterer wächst er schneller.

Auf der Gelatineplatte zeigen nicht alle Kolonien des *Vibrio* M. identisches Aussehen. Während eine Reihe von Kolonien in ihrer Gestalt, der Schnelligkeit ihres Wachstums und der Verflüssigung der Gelatine von Kolonien des Finklerschen Kommabacillus (cf. weiter unten) makroskopisch sowohl wie mikroskopisch kaum zu unterscheiden sind, zeigen andere Kolonien derselben Platte in den genannten Beziehungen ausserordentliche Ähnlichkeit mit dem *Cholera*vibrio. Der *Vibrio* M. neigt also sehr dazu, Spielarten zu bilden. In der Gelatinestichkultur zeigt sich die Wachstumsschnelligkeit des *Vibrio* M. etwa der des Denekeschen Kommabacillus (cf. weiter unten) entsprechend. Im Übrigen sind Gelatinestichkulturen des *Vibrio* M. von entsprechend älteren *Cholera*kulturen in ihrem Aussehen nicht zu unterscheiden.

Auf der Agaroberfläche bildet der *Vibrio* M. Beläge, welche denen des *Cholera*vibrio gleichen (cf. p. 642). Bezüglich des Photographs Fig. 66 (Taf. XI), welches sowohl junge, lebensfrische, wie auch alte, degenerierte Zellen des *Vibrio* M., aus einer Agarkultur stammend, darstellt, vergl. oben p. 18.

Bouillonkulturen des *Vibrio* M. zeigen allgemeine Trübung und event. auch oberflächliche Kahmhautbildung, genau wie *Cholera*kulturen (p. 642). Durch Zusatz von salpetrigsäurefreien Mineralsäuren zu Kulturen des *Vibrio* M. in Bouillon oder in Peptonwasser erhält man Rotfärbung (Nitrosoindolreaktion) genau wie bei *Cholera*kulturen (cf. oben p. 663).

¹ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 634.

Auf Nährböden mit Traubenzuckerzusatz bildet der *Vibrio M.* nach Kuprianow¹ Links-Milchsäure.

Auf Kartoffeln wächst der *Vibrio M.* (wie dies auch der *Cholera*vibrio tut) nur bei Brüttemperatur und bei hoher Zimmertemperatur (21—22° C.). Das Wachstum ist etwas kräftiger als das des *Cholera*vibrio; die auf den Kartoffeln entstehenden Beläge gleichen im Übrigen denen des *Cholera*vibrio (cf. p. 642).

Sporenbildung existiert bei dem *Vibrio M.* ebensowenig wie bei anderen *Kommabacillen*arten.

Leicht und mit Sicherheit von dem *Cholera*vibrio zu unterscheiden ist der *Vibrio Metschnikoff* durch den Tierversuch. Tauben (die der *Cholera*infektion im Allgemeinen kaum zugänglich sind²) bilden geradezu ein Reagens auf den *Vibrio M.* Impft man einem solchen Tiere eine minimale Menge der Kultur in den Brustmuskel, so geht das Tier innerhalb von 20 Stunden zu Grunde. Es findet sich eine ausgedehnte gelbliche Verfärbung und Nekrose des geimpften Muskels; derselbe ist von einem blutigen Ödem durchtränkt, in welchem die *Vibrionen* massenhaft zu finden sind. (Auf Taf. XI, Fig. 65, ist ein Ausstrichpräparat des Muskelsaftes der Taube bei 1000facher Vergrößerung dargestellt. Man bemerkt hier neben zwei roten Blutkörperchen, deren Kerne intensiv gefärbt hervortreten, eine Menge der

¹ Kuprianow. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 288.

² Die Angabe über das refraktäre Verhalten der Tauben gegen Impfung mit *Cholera*bakterien stammt von R. Pfeiffer und Nocht (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889). Den Autoren gelang die tödliche Infektion von Tauben mit *Cholera* nur dann, wenn grössere Mengen frischer Kultur in die Brust- oder Bauchhöhle injiziert wurden. Später ist Salus (Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 339—342), in Bestätigung früherer Angaben von Gamaleïa, zu dem Ergebnis gekommen, dass Tauben mit dem *Cholera*vibrio auch durch intramuskuläre Impfung septicaemisch zu infizieren sind; es gehören nur genügend virulente Kulturen dazu. (Die Virulenz der *Cholera*kulturen ist bekanntlich sehr wechselnd und schwankend; cf. oben p. 653.) Ebenso konstatierte Weibel (Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 35 und 41) die Möglichkeit der Infektion von Tauben durch den *Cholera*vibrio. Seine — zunächst wenig virulenten — Kulturen machte sich Weibel dadurch stärker virulent und damit pathogen für Tauben, dass er sie in den Körper der weissen Maus einbrachte und von Maus zu Maus in Passagen weiter verimpfte. Rindfleisch (Zeitschrift f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 247ff.) hat die Frage der Pathogenität des *Cholera*vibrio für Tauben ebenfalls untersucht. Er findet, dass *Cholera*bakterien Tauben niemals bei einfacher Impfung töten, wie es der *Vibrio Metschnikoff* tut, sondern nur, wenn sie mit grösseren Mengen Bouillon intramuskular injiziert werden. Auch durch eine hohe Zahl von Tierpassagen (Meerschweinchen, Tauben) gelang es Rindfleisch nicht den *Cholera*vibrio so virulent zu machen, dass er Tauben durch einfache Impfung tötete.

charakteristisch gekrümmten Vibrionen.) Ebenso finden sich die Vibrionen in ungeheuren Mengen im Herzblut. Die Lungen zeigen sich blutreich, Leber und Milz anaemisch und schlaff. Der Darm ist blass, mit mehlsuppenartiger Flüssigkeit in mässigem Grade erfüllt. Hier finden sich Vibrionen nur in geringerer Anzahl. Vom Magen aus sind Tauben kaum zu inficieren. Junge Hühner verhalten sich genau wie Tauben. Nur finden sich in ihrem Herzblut nicht so ungeheure Mengen der Vibrionen wie bei Tauben.

Mäuse sind wenig empfänglich, Kaninchen unempfindlich.

Sehr empfänglich sind dagegen Meerschweinchen. Diese Tiere lassen sich sowohl subkutan wie vom Magen aus tödlich inficieren; in dem letzteren Falle muss man (wie bei der experimentellen Erzeugung der Meerschweinchencholera [cf. p. 646]) den Mageninhalt vorher mit Sodalösung alkalisch machen und durch intraperitoneale Einverleibung von Opiumtinktur die Darmperistaltik eliminieren.

Die Verteilung der Vibrionen in dem Körper der an der Infektion zu Grunde gegangenen Tiere hat R. Pfeiffer veranlasst, den Namen „Vibrionensepticaemie“ für die durch den *Vibrio M.* veranlasste Krankheit vorzuschlagen.

Meerschweinchen und Tauben lassen sich durch Einverleibung sterilisierter Kulturen gegen die Infektion mit lebenden Kulturen immunisieren.¹ Das Blutserum immunisierter Meerschweinchen besitzt (im Gegensatz zu dem Blutserum normaler Meerschweinchen) baktericide Eigenschaften dem *Vibrio M.* gegenüber, wie zuerst durch Behring und Nissen² festgestellt wurde (cf. oben p. 369).

Ältere Bouillonkulturen des *Vibrio M.* reagieren stark alkalisch. Dieselben enthalten einen auf die empfänglichen Versuchstiere äusserst giftig einwirkenden chemischen Körper gelöst. Neutralisiert man die (vorher im Dampftopf bei 100° C. sterilisierten) Bouillonkulturen mit Salzsäure, so bleibt, wie R. Pfeiffer³ feststellte, die Giftigkeit der-

¹ Gamaleïa (l. c.) hatte angegeben, dass der *Vibrio M.* sich benutzen lässt, um Tiere gegen die Infektion mit dem Choleravibrio zu immunisieren, und dass umgekehrt auch mit Hülfe des Choleravibrio Tiere gegen Infektion mit dem *Vibrio M.* immun gemacht werden können. R. Pfeiffer (l. c. p. 362) bestritt die Möglichkeit der Erzielung dieser wechselseitigen Immunität. Salus (Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 346) dagegen ist zu dem Resultat gekommen, dass die Angabe von Gamaleïa zu Recht besteht.

² Behring und Nissen. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 8. 1890. p. 429.

³ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 7. 1889. p. 359.

selben ungeändert; die Neutralisation mit Schwefelsäure hingegen schwächt die Giftwirkung erheblich ab.

E. Pfuhl¹ fand (im Sommer 1893) im Wasser des „Nordhafens“ zu Berlin einen *Vibrio* („Nordhafen-Vibrio“), den er nach allen seinen Eigenschaften mit dem *Vibrio* Metschnikoff für identisch hält.

Kutscher² hat angegeben, dass er (im Herbst 1894) den *Vibrio* Metschnikoff in dem Wasser der Lahn unterhalb von Giessen gefunden hat.

Abbott und Bergey³ haben (1897) mitgeteilt, dass sie in dem Wasser des Schuylkill- und des Delawareflusses bei Philadelphia, wie auch in den in diese Flüsse einmündenden städtischen Abwässern regelmässig Vibrionen fanden, die sie als zum *Vibrio* Metschnikoff gehörig ansehen.

27. Wasservibrionen.

Unter der Bezeichnung „Wasservibrionen“ versteht man solche Kommabacillenarten, die sich in öffentlichen Wasserläufen finden, und die bei Gelegenheit von bakteriologischen Untersuchungen des Wassers aufgefunden werden. Vor der grossen Hamburger Choleraepidemie des Jahres 1892 waren derartige Mikroorganismen so gut wie unbekannt. Erst die regelmässigeren bakteriologischen Wasseruntersuchungen, welche aus Anlass dieser Epidemie vorgenommen wurden, und die sich die Aufgabe stellten, dem Cholera-vibrio in den Wasserläufen nachzuspüren, haben solche Bakterienarten öfters auffinden lassen. Die Zahl der bisher auf diese Weise ermittelten Wasservibrionenarten ist eine recht beträchtliche, und von Zeit zu Zeit kommen neue derartige Befunde zu unserer Kenntnis. Die Wasservibrionen haben für den Bakteriologen ein besonderes Interesse deshalb, weil ihre Unterscheidung von dem Cholera-vibrio mit den uns zu Gebote stehenden Hilfsmitteln vielfach (das gilt aber durchaus nicht für alle Arten) eine recht schwierige ist⁴, weil diese Befunde uns also lehren, dass man bei der Diagnose des Cholera-vibrio, sofern das zu beurteilende Bakterienmaterial aus Wasser stammt, ausserordentlich vorsichtig sein soll (cf. oben p. 673; p. 678, Anm. 5). Andernteils

¹ E. Pfuhl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894.

² Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 476.

³ Abbott and Bergey. Journ. of exper. med. vol. 2. 1897. p. 535.

⁴ Vergl. auch die Studien von C. Prausnitz (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 239 ff.).

erwecken viele von den in Rede stehenden Arten an sich schon unser Interesse, da es sich dabei um Bakterienarten handelt, die für unsere Versuchstiere eine, z. T. nicht unbeträchtliche, Pathogenität besitzen.

Die bekanntesten dieser Befunde sind — chronologisch geordnet — folgende:

„*Spirillum marinum*.“ Dieser *Vibrio* wurde im Jahre 1891 von Russell¹ im Wasser des Golfs von Neapel gefunden; er zeigte sehr kräftiges Wachstum auf Kartoffeln, wuchs bei Brüttemperatur nicht.

„*Massaua-Vibrio*.“ Der genannte *Vibrio* wurde im Februar 1891 von Pasquale² in Massaua (Afrika) aus den Stühlen eines choleraverdächtigen, tödlich ausgehenden Krankheitsfalles gewonnen und nach dem Aussehen seiner Gelatineplattenkolonien sowie nach dem Ausfall der Indolprobe von dem Autor damals mit dem *Cholera-vibrio* für identisch gehalten. Der *Vibrio* wächst bei Brüttemperatur und ist durch eine hohe Pathogenität für Meerschweinchen ausgezeichnet. Spätere Untersuchungen haben ergeben, dass der *Massaua-Vibrio* sich durch eine Reihe von Merkmalen beträchtlich von dem *Cholera-vibrio* unterscheidet: seine Zellen sind gewöhnlich gerade gestreckt, zeigen sehr selten Kommaform, die Beläge auf Agar sind schleimig und fadenziehend, die Rotfärbung bei Zusatz von Schwefelsäure zu Peptonwasserkulturen (Nitrosoindolreaktion; cf. oben p. 664) ist eine sehr wenig deutlich ausgesprochene. Der *Massaua-Vibrio* bildet, wie durch Gosio³ festgestellt wurde, bei dem Wachstum auf traubenzuckerhaltigen Nährböden Links-Milchsäure; er verhält sich in dieser Beziehung wie der *Cholera-vibrio* (cf. p. 642).

Zu derselben Zeit, als Pasquale den *Massaua-Vibrio* fand, fand er in dem Wasser eines Brunnens (Temperatur 26—27° C.) des Dorfes Ghinda bei Massaua, wo damals eine Choleraepidemie herrschte, einen weiteren *Vibrio* („*Ghinda-Vibrio*“), den der Autor⁴ mit dem *Massaua-Vibrio* für identisch ansieht.

¹ Russell. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1891. p. 198.

² Pasquale. Giornale medico del R. Esercito e della R. Marina. Roma. 1891. p. 1009. — Wörtlich auch in: A. Pasquale, Patologia di Massaua. Ricerche etiologiche ed anatomo-patologiche. Roma. 1894. p. 50—60.

³ Gosio. Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 120.

⁴ Nach mir gemachter brieflicher Mitteilung vom 18. Juli 1897. Nach dieser Mitteilung hatten die Kulturen beider Vibrionenstämme, die „weder einen morphologischen noch biologischen Unterschied“ zeigten, bis dahin ihre ausserordentliche Virulenz für Meerschweinchen bewahrt.

Vielleicht also sind der „Massaua-Vibrio“ und der „Ghinda-Vibrio“ als identische Dinge und als ein (von dem Choleravibrio differenter) Wasservibrio anzusehen, der gelegentlich den Darm des Menschen zu passieren vermag.¹ Vergl. über den Massaua-Vibrio auch oben p. 651, Anm. 2.

Rénon² fand in Seinewasser (dicht unterhalb der Stadt Paris, bei Billancourt) einen grossen, nicht pathogenen Vibrio.

„Vibrio Danubicus.“ Dieser Vibrio wurde im Jahre 1892 von Heider³ aus dem Wasser des Wiener Donaukanals isoliert. Der Vibrio, dessen Kolonien in frühen Stadien mit Cholerakolonien Ähnlichkeit haben, gibt die Nitrosoindolreaktion (cf. p. 664); er ist für Meer-schweinchen pathogen. Wie Gosio⁴ feststellte, bildet der Vibrio auf traubenzuckerhaltigen Nährböden Links-Milchsäure.

„Vibrio aquatilis.“ Dieser Vibrio wurde vom Verf.⁵ im Herbst 1892 im Wasser der Oberspree in Berlin aufgefunden. Ein Ausstrichpräparat dieses Mikroorganismus ist auf Taf. XII, Fig. 67, wiedergegeben. Der Vibrio aquatilis ist von dem Choleravibrio in den ersten Tagen des Wachstums auf der Gelatineplatte durch die Kolonienform mit Leichtigkeit und Sicherheit zu unterscheiden; er bildet kreisrunde, glattrandige, feingranulierte Kolonien. Erst in einem späteren Stadium der Entwicklung, bei fortschreitender Verflüssigung, tritt eine entfernte Ähnlichkeit der Kolonien mit Cholera auf. Der Vibrio aquatilis unterscheidet sich ferner von dem Choleravibrio vor Allem durch den stets negativen Ausfall der Nitrosoindolreaktion (cf. p. 664, 665) und durch den völligen Mangel pathogener Eigenschaften. Seine Kulturen riechen unangenehm nach Schwefelwasserstoff und Merkaptan. Das Temperaturoptimum liegt bei c. 28° C. Der Vibrio aquatilis wuchs ursprünglich auf flüssigen Nährböden sehr schlecht, bei 37° C. auf diesen Nährböden gar nicht (auf Agar wuchs er hin-

¹ In letzterer Beziehung vergl. die Einleitung zum nächsten Kapitel, p. 695.

² Rénon. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1892. p. 629 ff.

³ Heider. K. K. Ges. d. Ärzte in Wien. 11. Nov. 1892. (Orig.-Ber. Wien. med. Wochenschr. 1892. p. 1809.) — Ausführl. Mitt. im Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. No. 11.

⁴ Gosio. Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 120.

⁵ C. Günther. Deutsche Ges. f. öffentl. Ges.-Pflege, Sitzung vom 28. Nov. 1892. — Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 1124.

gegen von vornherein bei 37° C.); im Laufe der Jahre¹ hat er im Laboratorium die Fähigkeit angenommen in Bouillon bei 37° C. gut zu wachsen.² Spirillenbildungen, wie man sie z. B. beim Cholera-vibrio (cf. p. 638) und auch bei vielen anderen Vibrionen sieht, habe ich bei dem *Vibrio aquatilis* nicht beobachtet. Auf traubenzuckerhaltigen Nährböden gezüchtet bildet der *Vibrio aquatilis*, wie Kuprianow³ fand, inaktive Milchsäure.

Einen mit dem *Vibrio aquatilis* (siehe vorher) höchstwahrscheinlich identischen *Vibrio* fand (ebenfalls 1892) Kiessling⁴ in dem Abflusswasser der Wäsche des Filtriersandes des Altonaer Wasserwerkes. Der Befund ist insofern von besonderem Interesse, als er zunächst zur Verwechselung mit Cholera Veranlassung gegeben hat.⁵

Im Herbst 1892 fand Loeffler⁶ in Peenewasser in Demmin 2 verschiedene Kommabacillenarten. Die erste verflüssigte die Gelatine schnell, stand in ihrem Verhalten dem Finklerschen *Vibrio* (cf. p. 695) nahe; die andere verflüssigte die Gelatine langsam.

Im Oktober resp. November 1892 fand Rappin⁷ in Loirewasser zwei Mal Vibrionen, die dem Cholera-vibrio ähnlich waren.

In Münchener Brunnenwasser fand Weibel⁸ im November 1892 eine die Gelatine verflüssigende, in Bouillon bei Brüttemperatur gut wachsende Vibrionenart. Der Weibelsche *Vibrio* stellt sich in manchen Beziehungen meinem „*Vibrio aquatilis*“ (cf. p. 686) nahe; das Temperaturoptimum liegt, wie ich konstatieren konnte, bei c. 28° C.; die Kulturen haben denselben unangenehmen Geruch wie die des *Vibrio aquatilis*. Nach der Feststellung von Kuprianow⁹ bildet der

¹ cf. 4. Auflage dieses Buches. 1895. p. 353.

² cf. auch meine Mitteilung im Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 97.

³ Kuprianow. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 288.

⁴ Kiessling. Diskussion im Anschlusse an meinen oben (p. 686) citierten Vortrag über den *Vibrio aquatilis*. — Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 8. 1893.

⁵ Vergl. hierüber Kiessling (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 8. 1893. p. 432, Anm.), ferner Wallichs, seinerzeit Kreisphysikus in Altona (Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 1050 links unten).

⁶ Loeffler. Greifswalder med. Verein. 3. Dec. 1892. — Centr. f. Bakt. Bd. 13. p. 384.

⁷ Rappin. cf. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. p. 646.

⁸ Weibel. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. p. 117.

⁹ Kuprianow. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 293.

Weibelsche *Vibrio* auf traubenzuckerhaltigen Nährböden Linksmilchsäure.

„*Bacillus choleroïdes*“ α und β . — Zwei Arten von Kommabacillen, deren eine Bujwid im Oktober 1892 im Warschauer Weichselwasser fand, während die andere von Orłowski, Bujwids Assistenten, in dem Wasser eines Brunnens in Lublin gefunden wurde.¹ Beide Arten scheinen sich dem Weibelschen *Vibrio* resp. meinem „*Vibrio aquatilis*“ nahe zu stellen.

Im Herbst 1892 züchtete Fokker² aus dem Wasser eines Hafens in Groningen eine Kommabacillenart, welche die Gelatine rasch verflüssigt, auf flüssigen Nährböden schlecht wächst; die Kulturen zeigten keine Pathogenität für Versuchstiere.

R. Koch³ hat im Mai 1893 angegeben, dass in seinem Institut aus Wässern der verschiedensten Herkunft mit Hülfe der Peptonvorkultur (cf. p. 679) fast ein Dutzend Arten gekrümmter Bakterien reinkultiviert seien, die sich alle sehr leicht und sicher durch das Fehlen der Indolreaktion (cf. p. 664) und der toxischen Wirkung auf Meerschweinchen von dem Cholera*vibrio* unterscheiden liessen.

„*Vibrio Berolinensis*.“ Dieser Organismus wurde im Sommer 1893 von M. Neisser⁴, der im Institut von Rubner arbeitete, in Berliner Leitungswasser aufgefunden.

Es handelt sich um einen Kommabacillus, der in der Form der Einzelzellen, in der Gestalt und Anheftungsweise der Geisselfäden dem Cholera*vibrio* völlig gleicht.

Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der *Vibrio Berolinensis* — ebenso wie die übrigen Vibrionenarten — nicht.

Der *Vibrio B.* wächst bei Zimmer- und bei Brüttemperatur; bei der letzteren wächst er schneller.

Der *Vibrio B.* ist durch die Form der Gelatineplattenkolonie von dem Cholera*vibrio* ohne Weiteres zu unterscheiden. Junge (1—2 Tage alte) Kolonien zeigen nicht wie die des Cholera*vibrio* (cf. p. 640) grobkörniges Gefüge, sondern sind erheblich viel

¹ Bujwid. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. p. 120.

² Fokker. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 162.

³ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 338.

⁴ M. Neisser. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893.

feinkörniger, in der Durchsicht heller als die des *Cholera*vibrio; der Rand ist nicht wie der der *Cholera*kolonien unregelmässig höckerig, sondern meist absolut glatt und kreisrund, nur selten ganz wenig unregelmässig gestaltet. Die jungen Kolonien sehen meist aus wie Öltröpfchen in Wasser. Mit zunehmendem Alter nehmen die Kolonien (besonders die mehr isoliert liegenden, von einem grösseren Bezirke steriler Gelatine umgebenen) gewöhnlich ein (heller oder dunkler) bräunliches Kolorit an und bekommen dabei ein buckeliges, höckeriges, manchmal nahezu radiär gelapptes Aussehen; aber auch in diesem Stadium sind sie von *Cholera*kolonien dadurch mit Sicherheit zu unterscheiden, dass das Gefüge der Buckel, Höcker und Lappen nicht grobkörnig, sondern feinkörnig ist. Die Kolonien haben die Tendenz, über eine gewisse geringe Grösse nicht hinauszugehen. Die Gelatine wird ganz ausserordentlich langsam verflüssigt. In der Gelatinestichkultur zeigt sich Wachstum längs des ganzen Impfstiches; von oben her erfolgt ganz allmähliche Verflüssigung der Gelatine.

In der Agar-Oberflächenstrichkultur wächst der *Vibrio* B. gewöhnlich wie der *Cholera*vibrio. Mitunter (besonders wenn das Wachstum von einzelnen dünnen Impfstreichen ausgegangen und die Oberfläche des Nährbodens bereits etwas eingetrocknet ist) kommt es auf der Agaroberfläche zur Ausbildung voluminöser trockener, runzeliger, an chagriniertes Leder erinnernder Auflagerungen.

Die Nitrosoindolreaktion (cf. p. 664) zeigt der *Vibrio* B. genau so wie der *Cholera*vibrio.

Wie Kuprianow¹ in Rubners Institut ermittelte, bildet der *Vibrio* B. bei der Kultur in Traubenzucker-Bouillon (zum Unterschiede von dem *Cholera*vibrio [cf. p. 642]) optisch inaktive Milchsäure.

Ausserordentlich empfindlich sind Meerschweinchen gegen die Einverleibung des *Vibrio* B. Bringt man einem Meerschweinchen von 300—400 g Gewicht die Aufschwemmung einer kleinen Platinöse frischer Agarkultur des *Vibrio* intraperitoneal bei, so geht das Tier unter Temperaturabfall in 1—2 Tagen zu Grunde. Es zeigt dann einen ganz ähnlichen Befund wie die nach intraperitonealer Einverleibung des *Cholera*vibrio gestorbenen Meerschweinchen (cf. p. 652).

Der *Vibrio* *Berolinensis* beansprucht unser Interesse nicht nur aus dem Grunde, weil er ein *Vibrio* ist, der den positiven Ausfall der Nitrosoindolreaktion und die Eigenschaft der Tierpathogenität mit

¹ Kuprianow. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 293.

Günther, Bakteriologie. 6. Auflage.

dem *Cholera vibrio* gemeinsam hat, von dem letzteren jedoch leicht durch die Gelatineplattenkultur zu unterscheiden ist, sondern vor Allem aus dem Grunde, weil er — wie ich¹ festgestellt habe — das Vermögen hat, in der Peptonwasservorkultur bei 37° C. den *Cholera vibrio* zu überwuchern und zu verdrängen (cf. auch oben p. 680).

Wie R. Pfeiffer² festgestellt hat, ist der *Vibrio Berolinensis* von dem *Cholera vibrio* auch durch die Prüfung mit der von dem Autor angegebenen spezifischen Immunitätsreaktion (cf. oben p. 659) zu unterscheiden.

Bonhoff³ beschrieb 1893 einen *Vibrio*, welchen er aus Wasser von Stolp in Pommern reinkultiviert hatte. Es handelt sich um einen die Gelatine nicht verflüssigenden, am besten bei Brüttemperatur wachsenden. Traubenzuckerbouillon unter Gasbildung vergärenden *Kommabacillus*, welcher, in Peptonwasser kultiviert, die Nitrosoindolreaktion (cf. oben p. 664) zeigt, für Meerschweinchen nur wenig pathogen ist.

„*Vibrio Dunbar*.“ Dunbar⁴ beschrieb eine im Juli 1893 in seinem Institut von Oergel aus Elbwasser isolierte Vibrionenart, deren ausgebreitetes Vorkommen im Stromgebiet der Elbe darauf von Dunbar festgestellt wurde. Es handelt sich um eine dem *Cholera vibrio* sehr ähnliche Art. Gemeinsam mit dem letzteren hat der *Vibrio* das üppige Wachstum bei 37° C., den positiven Ausfall der Nitrosoindolreaktion (cf. p. 664), das Aussehen der Gelatinekulturen, nach Gosio⁵ auch die Bildung von Linksmilchsäure auf traubenzuckerhaltigen Nährböden, ferner die Pathogenität für Meerschweinchen; der einzige Unterschied, der zwischen dem neuen *Vibrio* und dem *Cholera vibrio* zunächst festgestellt werden konnte, war der, dass die Entwicklungsenergie des Wasservibrio überall eine grössere zu sein schien.

Kutscher⁶ ist es dann gelungen an dem beschriebenen *Vibrio* noch eine weitere Differenz von dem *Cholera vibrio* festzustellen, näm-

¹ C. Günther. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 221.

² R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 96.

³ Bonhoff. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 252ff.

⁴ Dunbar. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 799; Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 9. 1894. p. 379ff.

⁵ Gosio. Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 120.

⁶ Kutscher. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 1301; weitere Mitteilung: Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 424.

lich das Vermögen der Phosphoreszenz. Die Kulturen des *Vibrio* — und zwar eignen sich dazu am besten Kulturen auf den gewöhnlichen Fleischwasserpepton-Nährböden — leuchten im Dunkeln: das Temperaturoptimum für das Leuchten liegt nach Kutscher bei $c. 22^{\circ} C.$ ¹ (Kutscher hat angegeben, dass das Phänomen der Phosphoreszenz unabhängig von ihm auch von Oergel entdeckt worden sei.)

Der in Rede stehende *Vibrio* wurde, wie Kutscher mitgeteilt hat, auch aus den Dejektionen einiger Personen, welche z. T. an Diarrhöen erkrankt waren, durch Kultur gewonnen.² Er hat also die Fähigkeit, gelegentlich den menschlichen Darmkanal zu passieren.

Blachstein³ isolierte 1893 einen *Vibrio* aus Seineswasser, der mit dem *Cholera*vibrio Ähnlichkeit hatte, aber feiner granulierten Kolonien zeigte.

Sanarelli⁴ isolierte 1893 eine ganze Reihe von Vibrionenarten aus Seine- und Marnewasser, von denen einige die Nitrosoindolreaktion (p. 664) gaben und pathogen für Versuchstiere waren.

Wernicke⁵ beschrieb 1894 drei verschiedene Vibrionenarten, welche er aus Elb- resp. Havelwasser isoliert hatte.

Der „*Elbvibrio* I“ stellt einen nicht pathogenen, grossen Kommabacillus dar, der am besten bei etwa $23^{\circ} C.$, aber auch bei $37^{\circ} C.$ wächst. Er verflüssigt die Gelatine stärker als der *Cholera*vibrio, ist durch positiven Ausfall der Nitrosoindolreaktion (cf. p. 664) ausgezeichnet.

Der „*Elbvibrio* II“ ist ein sehr kleiner Kommabacillus. Seine Kolonien auf der Gelatineplatte sind verschiedenartig, z. T. cholera-ähnlich gestaltet; er verflüssigt die Gelatine langsamer als der *Cholera*vibrio. Er ist durch positiven Ausfall der Nitrosoindolreaktion ausgezeichnet und ist ganz ausserordentlich pathogen für Meerschweinchen, Tauben, Kaninchen, Mäuse, Feldmäuse.

Der „*Havelwasservibrio*“ ist grösser und dicker als der *Cholera*vibrio; er bildet auf der Gelatineplatte Kolonien, welche die

¹ Auch bei $28^{\circ} C.$ leuchten die Kulturen sehr schön.

² Genauerer hierüber siehe bei Reineke (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 11. 1895. p. 42).

³ Blachstein. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 691.

⁴ Sanarelli. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. No. 10.

⁵ Wernicke. Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894.

Gelatine z. T. verflüssigen, z. T. solide lassen; die Nitrosoindolreaktion gibt er nicht; er ist nicht pathogen.

Von dem „Elbvibrio II“ sowie von dem „Havelwasservibrio“ hat Gosio¹ festgestellt, dass sie auf traubenzuckerhaltigen Nährböden Linksmilchsäure producieren.

„*Vibrio taurinensis*“. Dieser *Vibrio* wurde von Bordoni-Uffreduzzi und Abba² im Januar 1894 in dem Wasser eines Brunnens in Turin aufgefunden. Er wächst sowohl bei Zimmertemperatur wie bei 37° C., verflüssigt die Gelatine, gibt die Nitrosoindolreaktion (p. 664) nicht. Für Meerschweinchen und Tauben war der *Vibrio* pathogen.

R. Pfeiffer führt in einer 1895 publicierten Tabelle³ unter anderen Vibrionen auch eine Reihe von Wasservibrionenarten an.

Kutscher⁴ hat im Herbst 1894 die Gewässer von Giessen (Lahnfluss) bakteriologisch untersucht und eine grössere Reihe von Vibrionenarten daraus isoliert. Es handelt sich 1) um einen grossen, die Gelatine nicht verflüssigenden, die Nitrosoindolreaktion (cf. p. 664) nicht gebenden, nicht pathogenen *Vibrio*; 2) um zwei grosse, die Gelatine langsam verflüssigende, stark gekrümmte Vibrionen, die wenig pathogen sind und die Nitrosoindolreaktion nicht geben; 3) um sechs in ihren Eigenschaften dem Finklerschen *Vibrio* (cf. das nächste Kapitel) nahestehende Arten; 3) um einen *Vibrio*, der mit dem *Vibrio* Metschnikoff identisch ist (cf. oben p. 684); 5) um neun in ihren Eigenschaften dem Cholera*vibrio* nahestehende Vibrionenarten.

Kamen⁵ isolierte aus Wasser von Bächen in der Bukowina im Herbst 1894 zwei Vibrionenarten, die in ihren Eigenschaften dem Cholera*vibrio* nahestehen.

In dem Leitungswasser der Stadt Porto (Portugal) fand 1894 Jorge⁶ einen *Vibrio*, der die Gelatine nicht verflüssigt, die Nitroso-

¹ Gosio. Arch. f. Hyg. Bd. 21. 1894. p. 120.

² Bordoni-Uffreduzzi und Abba. Ufficiale Sanitario, Rivista d'igiene e di med. pratica. Giugno 1895.

³ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 93 ff.

⁴ Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895.

⁵ Kamen. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 421.

⁶ Jorge. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 277.

indolreaktion (p. 664) gibt, wenig pathogen zu sein schien. Der *Vibrio* wuchs zunächst bei Temperaturen über 30° C. nicht, war aber durch mehrere Umzüchtungen zum Wachstum bei 37° C. zu bringen (cf. p. 697, Anm. 3).

Über drei in ihren Eigenschaften dem *Cholera*vibrio nahestehende Vibrionenarten, welche aus dem Lahnfluss resp. aus Brunnenwasser (in dem Institut von C. Fraenkel) reingezüchtet wurden, vergl. Sobernheim.¹

Ein Reihe von Vibrionenarten fand in den Jahren 1893—1895 Nicolle² in Constantinopler Wasser.

Im Wasser des Frischen Haffs fand v. Esmarch³ im Herbst 1894 eine Vibrionenart, welche dem *Cholera*vibrio sehr ähnlich war, sich aber durch den negativen Ausfall der R. Pfeifferschen spezifischen Immunitätsreaktion (cf. p. 659) von demselben unterschied.

Dasselbe gilt auch von einem *Vibrio*, welchen zu derselben Zeit Czaplewski⁴ aus dem Pregelwasser bei Königsberg i. Pr. isolierte.

Aus Danziger Weichselwasser gewann im Herbst 1894 Bonhoff⁵ einen dem *Cholera*vibrio ähnlichen, aber für Meerschweinchen nicht pathogenen *Vibrio*.

Im Hamburger hygienischen Institut wurden 1894 und 1895 eine grosse Reihe von Vibrionenarten aus Elbwasser isoliert, die z. T. dem *Cholera*vibrio mehr oder weniger ähnlich waren, bei denen aber die Probe mit der R. Pfeifferschen spezifischen Immunitätsreaktion (p. 659) negativ ausfiel. Über diese Befunde hat in einer langen tabellarischen Aufstellung Dunbar⁶ berichtet; ferner haben Neumann und Orth⁷, Dunbars Mitarbeiter, Mitteilungen über dieselben gemacht. Unter den vielen aufgeführten Vibrionenbefunden sind auch einzelne, welche sich auf Arten beziehen, die aus Proben von Abwässern, von Schweine- und Kuhstalljauche und von dem Inhalt von Düngergruben isoliert wurden.

¹ Sobernheim. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 481.

² Nicolle. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 90.

³ v. Esmarch. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 12. 1895. p. 40.

⁴ Czaplewski. Ebenda.

⁵ Bonhoff. Arch. f. Hyg. Bd. 26. 1896. p. 164.

⁶ Dunbar. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 304 ff.

⁷ Neumann und Orth. Ebenda. p. 363 ff.

Als „choleraähnliche Vibrionen“ bezeichnen die genannten Autoren speciell solche Arten, „welche ebenso wie die Choleravibrionen die Eigenschaft haben, bei 37° C. in Peptonlösung üppig, und zwar namentlich an der Oberfläche, zu wachsen, auf Agar- und Gelatineplatten Kolonien zu bilden, die den Kolonien der Choleravibrionen auf diesen Nährböden ähnlich sind, und in Peptonkultur auf Zusatz chemisch reiner Schwefelsäure die Nitrosoindolreaktion zu geben.“¹ — Nachdem im Jahre 1893 in den Monaten Juli, August und September durch Dunbar² in der Elbe derartige „choleraähnliche“ Vibrionen nachgewiesen worden waren, wurden sie im Jahre 1894 bei den genannten Untersuchungen wiedergefunden, und zwar erst im August und September; vom Oktober an fanden sie sich nicht mehr. Im Jahre 1895 traten sie ebenfalls erst im August und September auf, um dann Ende September wiederum zu verschwinden.

Aus dem Hafenwasser von Genua isolierte Massone³ mit Hilfe der Vorkultur (cf. p. 679) fünf verschiedene Vibrionenarten, von denen einige die Nitrosoindolreaktion (p. 664) geben.

Aus der Schöpfstelle des Rotterdamer Wasserwerks isolierte im August 1896 van 't Hoff⁴ eine Vibrionenart, welche die Gelatine schnell verflüssigt und die Nitrosoindolreaktion (p. 664) gibt.

28. Vibrionen anderer Herstammung.

Nachstehend sollen eine Reihe von Vibrionenarten kurz erwähnt werden, welche nicht aus Wasser, sondern aus dem verschiedenartigsten anderweitigen Material reingezüchtet worden sind. Es gibt da Vibrionen, welche aus älteren Fäcesproben, aus Käse, aus kariösem Zahnbein, aus dem Sekret der Cervix bei Endometritis chronica, aus dem Erdboden, aus dem Sputum eines Pneumonikers, aus Dünger- und Stalljauche, aus der Rachenhöhle bei Diphtherie gewonnen sind; es finden sich aber auch eine Reihe von Vibrio-Arten darunter, welche aus frischen diarrhoischen Ausleerungen, z. T. in Fällen von Cholera-verdacht, isoliert wurden. Aus den letzteren Befunden ersieht man,

¹ Siehe ebenda p. 365.

² Dunbar. cf. auch Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 9. 1894. p. 379ff.

³ Massone. Rivista d'ig. e san. pubbl. 1897. No. 4 und 5. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. p. 734.

⁴ van 't Hoff. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 797.

dass es eine ganze Reihe von *Vibrio*-Arten gibt, welche, wenn sie in den menschlichen Darmkanal hineingelangt sind, denselben unversehrt zu passieren vermögen, so dass sie nachher aus den Dejektionen wieder gewonnen werden können (vergl. auch oben p. 686). Einer der Befunde („*Vibrio Romanus*“) zeigt im Speziellen, dass unter Umständen sogar solche Arten den menschlichen Darmkanal unversehrt passieren und aus den Dejektionen dann isoliert werden können, die gar nicht die Fähigkeit der Vermehrung bei Körpertemperatur besitzen, bei denen also von einer eventuellen Vermehrung im Innern des Darmkanals gar keine Rede ist. Im Gegensatz hierzu steht ein anderer der Befunde („*Lissaboner Vibrio*“). Hier haben wir es mit einem Mikroorganismus zu tun, von dem es nicht unwahrscheinlich ist, dass er die Ursache des epidemischen Auftretens einer (gutartigen) Gastroenteritis gewesen ist.

Die wichtigsten Befunde, welche in diese Gruppe hinein gehören, sind, chronologisch geordnet, die folgenden:

Der *Kommabacillus* von Finkler und Prior („*Vibrio Proteus*“). Mit dem Kochschen *Kommabacillus* der *Cholera asiatica* für identisch gehalten wurde von Finkler und Prior¹ eine *Kommabacillen*art, welche diese Forscher (1884) in mehrere Tage alten, faulenden Dejektionen eines Falles von „*Cholera nostras*“ fanden. Eine genauere Prüfung des Finklerschen *Kommabacillus* hat ergeben, dass derselbe von dem *Cholera*vibrio total verschieden ist, dass derselbe aber auch mit der „*Cholera nostras*“ nicht das Geringste zu tun hat.² Der Finklersche *Vibrio* ist später nie wieder, weder bei „*Cholera nostras*“ noch sonst irgendwo, einwandfrei aufgefunden worden (R. Koch³). Er hat heute nur noch historisches Interesse. Seine Kulturen werden in den bakteriologischen Laboratorien von Reagensglas zu Reagensglas weitergezüchtet.

Der Finklersche *Kommabacillus* („*Vibrio Proteus*“) erscheint etwas grösser als der *Cholera*vibrio, ist im Übrigen morphologisch kaum von dem letzteren zu unterscheiden. Er ist sehr lebhaft

¹ Finkler und Prior. Tageblatt der 57. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Magdeburg. 1884. p. 216 ff. (Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 632, 657). — Tageblatt der 58. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Strassburg. 1885. p. 438—440. — Ergänzungshefte z. Centr. f. allgem. Ges.-Pflege. Bd. 1. 1885. p. 279 ff.

² Vergl. das oben (p. 666) über die Ätiologie der „*Cholera nostras*“ Gesagte.

³ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 14. 1893. p. 329.

beweglich, wächst in künstlichen Kulturen, wie dies auch der Cholera-vibrio tut, häufig zu Spirillen aus (beginnende Involution). Die Kommabacillen tragen je eine Geißel, die, wie bei den Choleravibrien, an dem einen Ende angebracht ist.

Auf künstlichen Nährböden kultiviert unterscheidet sich der Finklersche Vibrio ausserordentlich von dem Choleravibrio. Er wächst bei Zimmertemperatur ganz unvergleichlich viel schneller, verflüssigt die Gelatine viel energischer. Auf der Gelatineplatte bilden sich schnell kreisrunde, schnell an Umfang zunehmende Kolonien, in deren Bereich die Gelatine verflüssigt ist. Auf Agar bilden sich grauweiße, glänzende Überzüge aus. In Bouillonkulturen kann sich gelegentlich, in ähnlicher Weise wie bei dem Choleravibrio, eine oberflächliche Kahmhaut bilden. Auf Kartoffeln wächst der Finklersche Vibrio — zum Unterschiede von dem Choleravibrio (cf. p. 642) — viel schneller; er gedeiht auf diesem Nährboden schon bei niedriger Zimmertemperatur. Er bildet hier grau- bis braungelbe, saftige, schleimige Beläge. Auf traubenzuckerhaltigen Nährböden kultiviert bildet der Finklersche Vibrio, nach der Feststellung von Kuprianow¹, Linksmilchsäure; er verhält sich in dieser Beziehung also wie der Choleravibrio (cf. p. 642).

Der Finklersche Vibrio ist für Meerschweinchen pathogen. Die Pathogenität für die Meerschweinchen ist eine geringere als die des Choleravibrio. Man kann die Tiere, ebenso wie dies bei dem Choleravibrio geschah, mit den Finklerschen Kommabacillen vom Darmkanal aus infizieren (cf. oben p. 646). Der Darminhalt zeigt — zum Unterschiede von der Cholerainfektion — starken Fäulnisgeruch.² Metschnikoff³ hat den Nachweis geführt, dass auch beim Menschen die experimentelle Einführung von Finkler-Kulturen in den Darmkanal Darmstörungen veranlassen kann. — Meerschweinchen lassen sich mit dem Finklerschen Vibrio auch intraperitoneal infizieren (cf. oben p. 655).

Die Nitrosoindolreaktion (p. 664) zeigen die Kulturen des Finklerschen Vibrio gewöhnlich nicht; man trifft jedoch gelegentlich Nährböden, bei deren Benutzung Kulturen erhalten werden, die die genannte Reaktion geben (cf. über diesen Punkt oben p. 665).

In der menschlichen Pathologie spielt der Finklersche Vibrio eine Rolle allem Anscheine nach nicht. —

¹ Kuprianow. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 288.

² Vergl. R. Koch, Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Zweites Jahr. 1885; Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 37 A. p. 6.

³ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 570.

Mit dem Finklerschen *Vibrio* ist vielleicht der „Millersche *Kommabacillus*“ identisch (vergl. unten p. 698).

Der Denekesche *Kommabacillus* (*Vibrio* Deneke, *Spirillum* tyroenum, *Käsespirillum*) wurde von Deneke¹ im Flüggeschen Institut (1885) aus einem längere Zeit aufbewahrten Käse gezüchtet. Später scheint dieser *Vibrio* nie wieder aufgefunden worden zu sein. Seine Kulturen werden in den Laboratorien von Glas zu Glas weitergezüchtet.

Die Einzelzellen des *Vibrio* Deneke sind vielleicht etwas kleiner als die des *Cholera*vibrio. Jede Zelle besitzt — wie der *Cholera*vibrio und die übrigen *Kommabacillen*arten auch — einen einzigen, dem einen Ende der Zelle angehefteten, Geisselfaden.

Der *Vibrio* Deneke ist durch eine Reihe von Kulturmerkmalen von den übrigen *Kommabacillen*arten mit Sicherheit zu unterscheiden. Zunächst gelingt es — wenigstens gilt dies für die meisten² der jetzt in den Laboratorien befindlichen Kulturen — nicht ihn bei Brüttemperatur (37° C.) zum Wachstum zu bringen. Dagegen wächst er (nach meiner Beobachtung) noch bei 31° C. Das Temperatur-optimum scheint bei c. 22° C. zu liegen.³

Auf der Gelatineplatte sowohl wie in der Gelatinestichkultur steht bezüglich der Schnelligkeit des Wachstums der *Vibrio* Deneke zwischen dem *Cholera*vibrio und dem *Vibrio* Finkler. Die Gelatine wird verflüssigt. Es bildet sich in den Gelatinekulturen ein intensiv citronen- bis orangegelber Farbstoff. Nach meinen Erfahrungen kommt es auf der Oberfläche der verflüssigten Gelatinekultur — besonders schnell bei etwa 22° C. — zur Bildung einer äusserst kräftigen, üppigen Kahlhaut, welche nicht selten von solcher

¹ Deneke. Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 3.

² Metschnikoff (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. p. 567) besitzt Kulturen des *Vibrio* Deneke, welche, wie er sagt, von den ursprünglichen Originalkulturen Denekes abstammen, und die bei 36° C. wachsen. Auch Fr. Müller hat, und zwar im Schottelius'schen Institut (Centr. f. Bakt. Bd. 26. 1899. p. 810), mit Kulturen des *Vibrio* Deneke experimentiert, welche bei 37° C. wachsen. Ob die von Deneke ursprünglich aus dem Käse erhaltenen Kulturen die Fähigkeit des Wachstums bei Brüttemperatur gehabt haben, darüber habe ich in der Literatur eine Angabe nicht zu finden vermocht.

³ Dieudonné (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 9. 1894. p. 496) ist es gelungen, eine zunächst bei Brüttemperatur durchaus nicht wachsende Kultur des *Vibrio* Deneke durch oft wiederholte Umzüchtungen bei ganz allmählich höher werdenden Temperaturen dahin zu bringen, dass sie bei 37,5° C. üppig wuchs (cf. oben p. 34).

Festigkeit ist, dass man das Kulturgefäß umkehren kann, ohne dass sie zerreißt. Die Kolonien auf der Gelatineplatte können in gewissen Entwicklungsstadien täuschende Ähnlichkeit mit Cholerakolonien haben. Auf der Agaroberfläche bildet der *Vibrio D.* durchscheinende, leicht gelblichgrau gefärbte, glänzende Überzüge. Auf Kartoffeln findet kein Wachstum statt. In traubenzuckerhaltigen Nährböden bildet der *Vibrio D.*, wie Kuprianow¹ feststellte, Rechtsmilchsäure.

In den Kulturen des Denekeschen *Vibrio* bilden sich häufig kürzere oder längere Spirillenformen aus, welche — wie die entsprechenden Formen anderer Kommabacillenarten (cf. p. 14. 635) — als der Ausdruck beginnender Involution aufzufassen sind.

Für Meerschweinchen zeigt der Denekesche *Vibrio* eine gewisse Pathogenität, die aber noch geringer ist als die des Finklerschen *Vibrio*. Die Tiere lassen sich durch Einverleibung der Kulturen vom Magen aus (nach Alkalisierung des Mageninhaltes und intraperitonealer Darreichung von Opium wie bei den Choleraversuchen: cf. p. 646) mitunter tödlich infizieren.² Auch beim Menschen vermag, wie Metschnikoff³ festgestellt hat, die experimentelle Einführung von Kulturen des *Vibrio Deneke* in den Magen Darmstörungen zu veranlassen.

Bezüglich der Nitrosoindolreaktion verhält sich der Denekesche *Vibrio* genau so wie der *Vibrio* von Finkler (cf. oben p. 665, 696).

In der menschlichen Pathologie spielt der *Vibrio Deneke* eine Rolle nicht.

Der Millersche Kommabacillus. Im Jahre 1885 isolierte W. D. Miller⁴ aus einem kariösen Zahne einen *Vibrio*, welcher vielleicht mit dem *Vibrio Finkler* (cf. oben p. 697) identisch ist.

Bleisch⁵ isolierte 1892 aus dem frischen Darminhalt eines unter choleraartigen Erscheinungen Verstorbenen ein lebhaft bewegliches Kurzstäbchen, welches — allerdings selten — auch gekrümmte

¹ Kuprianow. Arch. f. Hyg. Bd. 19. 1893. p. 288.

² cf. R. Koch, Konferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Zweites Jahr. 1885; Deutsche med. Wochenschr. 1885. No. 37 A. p. 6.

³ Metschnikoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1893. No. 7. p. 570.

⁴ W. D. Miller. Verein f. inn. Med. 16. Febr. 1885. — Deutsche med. Wochenschr. 1885. p. 138. — Siehe auch W. D. Miller, Die Mikroorganismen der Mundhöhle. 2. Aufl. Leipzig 1892. p. 65 ff.

⁵ Bleisch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1892. p. 31 ff.

Zellen, aber nie Spirillenbildungen zeigte. Dasselbe wuchs bei niedrigerer Temperatur als der Cholera vibrio; überhaupt wuchs es schneller als der letztere. Die Gelatine wurde verflüssigt.

„*Vibrio helkogenes*“ (geschwürsbildender *Kommabacillus*). Mit diesem Namen bezeichnete B. Fischer¹ eine Kommabacillenart, welche er im Herbst 1892 aus diarrhoischem Stuhl reinkultivierte. Für Mäuse und Meerschweinchen war der *Vibrio* pathogen. Bei den Mäusen gab er nach subkutaner Einverleibung, falls die Tiere nicht innerhalb der ersten Tage nach der Impfung eingingen, häufig Veranlassung zur Entstehung ausgedehnter Hautgeschwüre. Der *Vibrio* wuchs sehr schnell bei Zimmertemperatur und verflüssigte die Gelatine sehr rapide. Ausgezeichnet wuchs er auch bei 37° C.; und auch bei 0° C. wurde Wachstum, wenn auch nur sehr langsames, beobachtet.

Vogler² gewann (1893) aus diarrhoischem Stuhl eine Kommabacillenart, welche die Gelatine verflüssigt, die Nitrosoindolreaktion (cf. p. 664) nicht gibt, für Versuchstiere nicht pathogen ist.

Zörkendörfer³ züchtete aus dem Stuhle eines choleraverdächtigen Falles einen *Vibrio* rein, der die Nitrosoindolreaktion (p. 664) nicht gibt und für Versuchstiere nicht pathogen ist.

„*Vibrio Romanus*“. Mit diesem Namen belegten Celli und Santori⁴ einen Kommabacillus, welchen sie (im Herbst 1893) mit Hülfe der bei Zimmertemperatur gehaltenen Vorkultur aus dem Darminhalt einer Reihe von Cholera-kranken und -leichen züchteten. Der *Vibrio* wuchs absolut nicht bei 37° C., sondern nur bei Zimmertemperatur; ferner liess er sich in Bouillon sowie auf Peptonagar überhaupt nicht zum Wachstum bringen. (Vergl. die Bemerkungen bezüglich dieses *Vibrio* oben p. 695).

„*Vibrio Ivánoff*“. In den Ausleerungen eines Typhus-kranken fand Ivánoff⁵ (1893) einen *Vibrio*, welcher in seinen Eigen-

¹ B. Fischer. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 576 ff.

² Vogler. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 35.

³ Zörkendörfer. Prager med. Wochenschr. 1893. No. 43, 44.

⁴ Celli e Santori. Annali dell' istituto d'igiene sperimentale della R. Università di Roma. Vol. IV (nuova serie). p. 233 ff. Roma 1894.

⁵ Ivánoff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. — Issaëff und Ivánoff. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894.

schaften dem Cholera-vibrio sehr nahe steht, vielleicht mit demselben identisch ist.¹

Wolf² fand (1893) im Cervikalsekret eines Falles von chronischer Endometritis einen choleraähnlichen Vibrio, der die Nitrosoindolreaktion (p. 664) nicht gibt und für Meerschweinchen nicht pathogen ist. Der Autor hat seinen Vibrio „Bac. choleroïdes“ genannt; der Name ist aber schon anderweitig vergeben (cf. oben p. 688).

„Lissaboner Vibrio“. Im April und Mai 1884 herrschte in Lissabon eine Epidemie, deren Symptomatologie im Grossen und Ganzen das Bild einer einfachen, rasch in Genesung ausgehenden Gastroenteritis darbot, während verschiedene einzelne Fälle ausgesprochen choleraartige Erscheinungen zeigten. Etwa 15 000 Menschen wurden befallen: unter diesen kam nur ein einziger Todesfall (50-jähriger Mann) vor. Bei dieser Epidemie konstatierten nun Pestana und Bettencourt³ das fast konstante Vorkommen (etwa 50 Fälle wurden untersucht) eines bestimmten Vibrio in den Dejektionen der Erkrankten; in den Entleerungen gesunder oder an anderweitigen Krankheiten leidender Personen wurde der Vibrio nicht aufgefunden. Der Vibrio, welcher auch im Leitungswasser der Stadt nachgewiesen wurde, hat sein Temperaturoptimum bei hoher Zimmertemperatur, wächst bei 37° C. erheblich weniger gut, gibt die Nitrosoindolreaktion (p. 664) nicht, ist für Meerschweinchen sehr wenig pathogen.

(Der Befund von Pestana und Bettencourt repräsentiert — neben der Cholera asiatica — den einzigen bisher bekannt gewordenen Fall, in welchem man bei einer epidemisch auftretenden Darmerkrankung des Menschen einen spezifischen Vibrio in den Dejektionen [in diesem Falle fast konstant] nachgewiesen hat. Es ist abzuwarten, ob sich derartige Epidemien wiederholen werden. Vergl. auch oben p. 695.)

„Vibrio terrigenus“. In einer Berliner Bodenprobe fand der Verf.⁴ im Sommer 1894 einen Kommabacillus, welcher an beiden

¹ R. Pfeiffer und Issaeff (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 394) vertreten — nach dem positiven Ausfall der R. Pfeifferschen spezifischen Immunitätsreaktion (oben p. 659) — den Standpunkt, dass der „Vibrio Ivánoff“ weiter nichts ist als der Cholera-vibrio, der auf irgend welche Weise bei den Ivánoffschen Untersuchungen im Laboratorium mit untergelaufen ist.

² Wolf. Münch. med. Wochenschr. 1893. p. 694 ff.

³ Pestana und Bettencourt. Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. No. 10/11.

⁴ C. Günther. Hyg. Rundschau. 1894. p. 721 ff.

Enden der Zelle Geisselfäden trägt, häufig ganze Büschel von Geisseln zeigt. Er verflüssigt die Gelatine gar nicht, gleicht in seinen Gelatineplattenkolonien vollständig dem *Vibrio Berolinensis* (cf. oben p. 688). Der *Vibrio* ist streng aërob, wächst bei Zimmer- sowohl wie bei Brüttemperatur, am besten bei etwa 27—28° C. In Nährbouillon wächst er gut: die mit Peptonwasserkulturen angestellte Nitrosoindolreaktion (p. 664) fällt negativ aus. Auf der Kartoffel wächst der *Vibrio* bei Zimmertemperatur in Gestalt gelbweisser bis bräunlicher, glänzender Beläge. Bei der Kultur in Zuckerbouillon tritt keine Säuerung ein. Pathogene Eigenschaften scheinen dem *Vibrio terrigenus* nicht zuzukommen. — Auf Taf. XII, Fig. 68, findet sich der *Vibrio* (Klatschpräparat von der Gelatineplatte) bei 1000facher Vergrößerung dargestellt.

„*Vibrio* aus Sputum“. Mit diesem Namen hat Brix¹ eine Kommabacillenart belegt, die er (1894) aus dem Sputum eines Pneumonikers isolierte. Der *Vibrio* ist aërob; er wächst bei Zimmertemperatur schneller als der Choleravibrio und verflüssigt auch die Gelatine schneller als dieser; die Verflüssigung geht aber langsamer vor sich als bei dem Finklerschen *Vibrio*. Auch bei 37° C. findet Wachstum statt. Der *Vibrio* ist für Versuchstiere nicht pathogen.

Kutscher² hat (1895) drei Vibrionenarten beschrieben, welche er aus Düngerjauche rein kultivierte. Von diesen steht eine morphologisch dem Choleravibrio nahe, während die anderen beiden in ihren Zellen grössere Gebilde darstellen.

Befunde von Vibrionen in Abwässern, Schweine- und Kuhstalljauche und Düngergrubenhalt haben auch Dunbar, Neumann und Orth bekannt gegeben (cf. oben p. 693).

Gotschlich³ hat berichtet, dass im Flüggeschen Institut in den Jahren 1893—1895 unter 174 Fällen von einheimischem Brechdurchfall („Cholera nostras“), in welchen die Dejektionen bakteriologisch untersucht wurden, in zweien durch die Peptonvorkultur (cf. oben p. 676) Vibrionen ermittelt wurden, die dem Choleravibrio ähnlich sind. In dem einen Falle wurden zwei, in dem anderen eine Vibrionenart

¹ Brix. Hyg. Rundschau. 1894. p. 913.

² Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 51 ff.

³ Gotschlich. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 489 ff.

auf diese Weise aus den Stühlen gewonnen. Durch originale (primäre) Gelatineplattenkulturen konnten die Vibrionen nicht gewonnen werden, da sie zu spärlich in den Stühlen vorhanden waren. Gotschlich hat die Eigenschaften der drei Arten („Vibrio I, II, III“) ausführlicher untersucht und tabellarisch zusammengestellt.

Lutz¹ züchtete (1894) aus den diarrhoischen Dejektionen eines an Fischvergiftung erkrankten Mannes einen Vibrio, welcher sich als von dem Choleravibrio different erwies.

„Vibrio tonsillaris“. Diese Art züchteten Klein sowie Stephens und Smith² in Diphtheriefällen aus dem Rachen. Der Vibrio wächst am besten bei 37 ° C., verflüssigt Gelatine nicht, gibt die Nitrosoindolreaktion (p. 664) nicht. Pathogene Eigenschaften scheinen ihm nicht zuzukommen.

29. Bakterien bei Fleischvergiftungen.

„Bacillus enteritidis“.³ Der genannte Bacillus wurde im Jahre 1888 von Gärtner⁴ als Erreger einer Fleischvergiftungsepidemie entdeckt und ist seitdem in einer ganzen Reihe von ähnlichen Fällen⁵ wiederum nachgewiesen worden.

Nach den eigenen Erfahrungen des Verf.⁶ handelt es sich um ein kleines Stäbchen mit Eigenbewegung; ich konnte an den einzelnen kurzen Zellen 2—5 lange Geisselfäden mit Hülfe der Loefflerschen Methode (p. 133 ff.) nachweisen. Die Untersuchung des Bacillus im hängenden Tropfen, der von der Gelatinekultur

¹ Lutz. cf. Dunbar (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1896. p. 348 und 350).

² cf. Stephens und Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 929.

³ Nichts zu tun hat dieser Bacillus mit dem oben (p. 439) betrachteten, obligat anaëroben „Bac. enteritidis sporogenes“ von E. Klein.

⁴ Gärtner, Über die Fleischvergiftung in Frankenhausen am Kyffhäuser etc. (Korr.-Bl. des allgem. ärztl. Vereins von Thüringen. 1888. No. 9).

⁵ Vergl. Karlinski. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 289. — Gärtner und Johne. 21. Jahresber. des Landes-Med.-Koll. über das Medicinalwesen im Königr. Sachsen 1889. Leipzig 1891. p. 104 (citirt nach Levy. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. p. 353). — B. Fischer. Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 575. — Johne. Sonder-Abdr. a. d. Bericht über das Veterinärwesen im Königr. Sachsen für das Jahr 1894. p. 22 ff.: Eine Fleischvergiftung in Bischofswerda. — C. Günther. Arch. f. Hyg. Bd. 28. 1897. p. 146 ff. — B. Fischer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 463 ff.

⁶ C. Günther. l. c.

hergestellt wird, lässt eine eigentümliche Erscheinung konstatieren: es zeigt sich nämlich bezüglich der Lichtbrechung eine Differenz zwischen dem Mittelstück des Stäbchens und seinen Enden, indem das Mittelstück aus einer weniger brechenden Substanz besteht. Im Gegensatz zu dieser Erscheinung steht das Verhalten bei der Färbung mit Anilinfarbstoffen: das Mittelstück wird stärker gefärbt, die Enden werden weniger gefärbt oder bleiben ganz ungefärbt. Auf Taf. IX, Fig. 54, ist ein aus einer Gelatinekultur hergestelltes, gefärbtes Trockenpräparat bei 1000facher Vergrößerung dargestellt, welches an vielen Zellen die genannte Erscheinung deutlich zeigt. Diese Differenz zwischen dem Mittelstück und den Enden der Stäbchen scheint übrigens nur gerade an Gelatinekulturen zum Ausdruck zu kommen.¹

Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der *Bacillus* nicht.

Der *Bacillus enteritidis* wächst bei Zimmer- sowohl wie bei Brüttemperatur; bei letzterer wächst er schneller. Die Gelatine wird nicht verflüssigt: die Kolonien auf der Gelatineplatte bilden, wenn sie sich an der Oberfläche des Nährbodens entwickeln, dünne transparente Häutchen; die Gelatinestichkultur zeigt Wachstum im ganzen Stichkanal und oberflächliche Häutchenbildung. Ältere Stichkulturen stinken etwas. Auf der Agaroberfläche entstehen bei 37° C. kräftige, graue, transparente (cf. p. 235) Beläge; die Kulturen stinken leicht. Auf Kartoffeln bilden sich bei 37° C. in zwei Tagen ziemlich kräftige, grauweiße, glänzende Beläge aus. Bouillon wird stark und gleichmässig getrübt. Indolbildung lässt sich an der 24 Stunden bei 37° gewachsenen Bouillonkultur nicht nachweisen (die Nitrosoindolreaktion [cf. p. 562] fällt negativ aus).

Traubenzuckerbouillon wird durch den *Bacillus enteritidis* genau so verändert wie durch das *Bacterium coli commune* (cf. p. 560): es tritt kräftige Säuerung und Gasbildung auf; das Gas besteht z. T. aus Kohlensäure, z. T. ist es brennbar. In Milchzuckerbouillon jedoch tritt, wie ich feststellen konnte, keine saure Reaktion auf: die Flüssigkeit bleibt alkalisch; gewöhnlich wird hier — aber nicht konstant — die Entwicklung einiger kleinster Gasbläschen beobachtet, welche ebenfalls aus Kohlensäure und einem brennbaren Gase bestehen. In Bouillon, welche ganz zuckerfrei ist, bleibt jede Gasbildung konstant aus. Selbstverständlich müssen alle diese Prüfungen mit Hilfe von Gärungskölbchen vorgenommen werden.

¹ Vergl. Johne. l. c. p. 27; C. Günther. l. c. p. 160.

Was das Sauerstoffbedürfnis des *Bacillus* angeht, so wächst derselbe unter aëroben Bedingungen ausgezeichnet auf den Nährböden; unter anaëroben Verhältnissen gedeiht er, wie ich feststellen konnte, ausschliesslich bei Anwesenheit von Traubenzucker.

Milch wird durch den *Bacillus enteritidis* weder in der chemischen Reaktion verändert, noch tritt Gerinnung ein.

Mäuse und Meerschweinchen sind gegen subkutane Einführung des *Bacillus* sehr empfindlich; weniger empfänglich für die Infektion verhalten sich Kaninchen. Mäuse gehen nach 1—3 Tagen, Meerschweinchen nach etwa 5 Tagen ein; in dem Herzblut und den Organen der Tiere findet man die verimpften Bakterien wieder. Mäuse lassen sich auch leicht vom Magendarmkanal aus tödlich infizieren. Die Tiere gehen 5—8 Tage nach der Verfütterung des Bakterienmaterials zu Grunde und zeigen in den inneren Organen die spezifischen Bakterien. Auch bei Meerschweinchen gelingt mitunter die Infektion vom Verdauungstraktus aus.

Was die Rolle des *Bacillus enteritidis* in der menschlichen Pathologie angeht, so vermag allem Anscheine nach dieser Mikroorganismus, wenn er im lebenden Zustande in den Organismus (Darmtraktus) eingeführt wird, gastro-enteritische Erscheinungen zu veranlassen, die mehr oder weniger heftig sein können, gelegentlich auch zum Tode führen. In den Organen findet sich dann der veranlassende *Bacillus* wieder. Die Einführung in den Darmkanal geschieht durch den Genuss von Fleischwaren. Sehr wahrscheinlich ist, dass solches Fleisch von Tieren stammt, in deren Organismus der *Bacillus enteritidis* bereits intra vitam zur Vermehrung gelangte, d. h. dass es sich um Fleisch von in bestimmter Weise erkrankten Tieren handelt. Über die in Frage kommenden Tiererkrankungen ist jedoch noch wenig Sicheres bekannt.

Was die Frage der Serodagnostik bei den in Rede stehenden Erkrankungen des Menschen angeht (Erkennung derselben mit Hülfe der Agglutinationsreaktion nach Art der Widalschen Probe bei Typhus [cf. oben p. 541 ff.]), so hat zuerst Durham¹ über positiven Ausfall der Reaktion berichtet, die mit dem Serum wieder Genesener angestellt wurde; auch de Nobele² ist für die Brauchbarkeit der Serodagnostik bei diesen Erkrankungen eingetreten. Ganz geklärt ist dieses Gebiet noch nicht.³

¹ Durham. Brit. med. Journ. 1898. (Autorreferat in Baumgartens Jahresber. 1898. p. 581).

² de Nobele. Ann. de la Soc. de méd. de Gand. 1899. Sep.-Abdr. p. 25.

³ Vergl. auch die zusammenfassende Darstellung von Lichte (Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Ges.-Pfleger. Bd. 35. 1903. p. 458).

Auf die nahen Beziehungen, in denen der *Bacillus enteritidis* zu gewissen bei „*Paratyphus*“ gefundenen Bakterien steht, ist oben (p. 557) hingewiesen worden.

Von einer Reihe von Autoren sind bei Fällen von Fleischvergiftung Bacillen gefunden worden, die in ihren Eigenschaften dem *Bacillus enteritidis* mehr oder weniger nahestehen.¹

„*Bacillus botulinus*“. Principiell verschieden in ihrer Entstehungsursache von den durch den *Bac. enteritidis* und verwandte Organismen hervorgerufenen Fleischvergiftungen sind gewisse Fleischvergiftungen, die durch ein bestimmtes, in Fleischwaren (Schinken und namentlich Wurst) fertig gebildetes chemisches Gift hervorgerufen werden, und bei denen man die Symptome des „*Botulismus*“ (*botulus* = Wurst) beobachtet: Lähmungen der Augenmuskeln (*Mydriasis*, *Ptoxis*) und andere Nervenerscheinungen, grosse Muskelschwäche etc. Durch van Ermengem² wurde (1896) ermittelt, dass dieses Botulismusgift durch einen bestimmten Bacillus („*Bac. botulinus*“) gebildet wird, und zwar in Fleischwaren, welche von ganz gesunden Tieren hergestellt und zunächst völlig normal sein können, die aber auf irgend welche Weise mit dem Bacillus in Berührung kamen. In dem Falle von van Ermengem handelte es sich um einen Schinken, nach dessen Genuss im December 1895 in Ellezelles (Hennegau) 50 Personen erkrankten; 3 davon starben.

Der *Bac. botulinus* ist ein grosser, schwach eigenbeweglicher, streng anaërober (vergl. oben p. 438 und 440), sporenbildender Bacillus, welcher die Nährgelatine verflüssigt, am besten bei 20—30° C. wächst; bei Temperaturen über 35° wächst er schlecht und erzeugt bei diesen Temperaturen kein Gift. Der Bacillus färbt sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.).

¹ Vergl. Gaffky und Paak. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 6. 1890 (ref. Baumgartens Jahresber. 1890. p. 362); van Ermengem. Bull. de l'Acad. Royale de méd. de Belgique 1892: Epidémie in Morseele in Flandern (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. p. 23); Silberschmidt. Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1896. No. 8; Kaensche. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 53; van Ermengem. Revue d'hyg. 1896. p. 761; Scheef. Med. Korr.-Bl. d. Württ. ärztl. Landesvereins 1897. No. 43 (der bakteriologische Befund wurde durch Rembold erhoben); de Nobele. l. c. Sep.-Abdr. p. 7; H. Trautmann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 45. 1903. p. 139 ff.; v. Drigalski. Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 409 ff.

² van Ermengem. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 442; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 1 ff.

Im Organismus des Warmblüters findet eine Vermehrung des eingeführten Bacillus nach van Ermengem nicht statt; zahlreiche Versuchstierspecies sind aber für die spezifische Vergiftung empfänglich.¹

Das von dem Bac. botulinus gebildete spezifische Gift ist gegen äussere Beeinflussungen, namentlich auch gegen Erhitzung, wenig widerstandsfähig.

Nach Untersuchungen von Marinesco² sowie von Kempner und Pollack³ übt das Gift auf die Nervenzellen deletäre Wirkungen aus; die entsprechenden Veränderungen an den Zellen lassen sich mikroskopisch nachweisen. Nach Brieger und Kempner⁴ steht das Botulismusgift bezüglich seiner chemischen Eigenschaften dem Diphtherie- und dem Tetanusgift (s. oben p. 425 ff. und 585 ff.) sehr nahe. Kempner⁵ gelang es auch ein gegen das Botulismustoxin wirksames antitoxisches Serum zu gewinnen (cf. oben p. 340). Weitere Studien über die Bildung des Antitoxins bei der Immunisierung haben Forssman und Lundstrom⁶ angestellt.

Der durch van Ermengem entdeckte Bac. botulinus wurde von P. Römer⁷ bei entsprechenden Erkrankungen des Menschen (die ebenfalls nach Schinkengenuss aufgetreten waren) als Ursache der Bildung des wirksamen Giftes wiedergefunden. Landmann⁸ hat dann die wichtige Feststellung gemacht, dass auch in vegetabilischen Nahrungsmitteln durch die Vermehrung des Bacillus das furchtbare Botulismusgift gebildet werden kann. Es handelte sich in diesem Falle um die Erkrankung von 21 Personen nach dem Genusse von Bohnensalat in Darmstadt im Januar 1904; 11 von den Erkrankten starben. Die benutzten Bohnen stammten aus einer Konservenbüchse. Aus dem Salat wurde der Bac. botulinus isoliert.

¹ Vergl. über die Wirkung des Giftes bei den verschiedenen Modi der Einverleibung speciell auch Forssman (Schwedisch. 1900. — Autorreferat Centr. f. Bakt. Bd. 29. p. 541).

² Marinesco. Comptes rendus. Soc. de biol. 1896. — ref. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. p. 213.

³ Kempner und Pollack. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 505.

⁴ Brieger und Kempner. Deutsche med. Wochenschr. 1897. No. 33. p. 521.

⁵ Kempner. Ebenda, sowie Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 482 ff.

⁶ Forssman et Lundstrom. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 294 ff.

⁷ P. Römer. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 857 ff.

⁸ Landmann. Hyg. Rundschau. 1904. p. 449 ff.

Durch Kempner¹ ist der *Bac. botulinus* gelegentlich auch in Schweineexkrementen aufgefunden worden.

Zur eingehenderen Orientierung über das Gebiet der Ursachen der Fleischvergiftungen überhaupt sei auf eine vor Kurzem erschienene zusammenfassende Darstellung von van Ermengem² verwiesen. Eine Übersicht über die bei Fleischvergiftungen aufgefundenen Erreger hat B. Fischer³ gegeben. Vergl. auch das nächste Kapitel (p. 709).

30. Die Proteus-Arten (G. Hauser).

In faulenden Substanzen hat G. Hauser⁴ (1885) drei Arten von fakultativ anaëroben Bakterien häufiger angetroffen, welche er *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* und *Proteus Zenkeri* nennt. Diese Arten sind nach Hauser Fäulniserreger⁵; sie erzeugen bei ihrem Wachstum Stoffwechselprodukte (Alkaloide), welche auf Tiere giftig wirken.

a. Die am häufigsten vorkommende Art ist *Proteus vulgaris*. Dieser Organismus bildet Stäbchen von 0,6 μ Breite und verschiedener Länge, welche lebhaft eigenbeweglich sind, keine Sporen bilden, auf den gewöhnlichen Nährböden, am besten bei 20—24° C., wachsen. Jedes Stäbchen trägt nach Messea⁶ äusserst zahlreiche (60—100) seitlich stehende Geisseln, welche in gelungenen, nach Loeffler (oben p. 133 ff.) gefärbten Präparaten dem Bacillus das Aussehen eines Federbartes verleihen (vergl. das Photogramm Taf. IV, Fig. 20). Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) wird der Bacillus nicht gefärbt. Die Gelatine wird schnell verflüssigt. Auf der Gelatineplatte (6 proc. Gelatine) setzt sich der verflüssigte Bezirk häufig (nicht immer) in eigentümlichen, die wunder-

¹ Kempner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 482.

² van Ermengem, Die pathogenen Bakterien der Fleischvergiftungen. Kolle und Wassermann. Handbuch. Bd. 2. 1903. p. 637 ff.

³ B. Fischer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 451 ff.

⁴ G. Hauser, Über Fäulnisbakterien und deren Beziehungen zur Septicaemie. Leipzig. 1885.

⁵ Salus (Arch. f. Hyg. Bd. 51. 1904. p. 125) hält es nicht für erwiesen, dass die Proteusarten typische Eiweissfäulnis veranlassen; wie er ausführt, sind bisher nur obligate Anaërobien bekannt, welche mit Sicherheit die Fähigkeit besitzen, Fibrin faulig zu zersetzen. Vergl. auch oben p. 80.

⁶ Messea. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 106.

lichsten verschlungenen Figuren bildenden Ausläufern („Schwärmende Inseln“ auf der Oberfläche des Nährbodens, „Spirulinen“¹ in der Substanz des Nährbodens selbst) in die solide Gelatine hinein fort („*Bacillus figurans*“). Auf der Agaroberfläche kommt es zur Bildung von grauen, feuchtglänzenden Überzügen. Auf Kartoffeln bildet der *Bacillus* schmierige Beläge. Traubenzuckerbouillon wird unter Säure- und Gasbildung vergoren²; Harnstoff wird in kohlen-saures Ammoniak umgewandelt³, jedoch in Gegenwart von Zucker nicht angegriffen.⁴ Der *Bacillus* produciert bei seinem Wachstum auf den künstlichen Nährböden (am besten auf Gelatine und bei möglichst ungehindertem Sauerstoffzutritt) ein giftiges Alkaloid, das Sepsin.⁵ Was die Schwefelwasserstoffbildung angeht, vergl. oben p. 75.

b. Der *Proteus mirabilis* bildet Stäbchen von $0,6 \mu$ Breite und wechselnder Länge, welche keine Sporen bilden. Die Kulturen auf der Gelatineplatte bilden in der Tiefe des Nährbodens wunderbar gestaltete, gewundene Zoogloeamassen (Spirulinen, s. oben); auf der Oberfläche bilden sich gelegentlich „schwärmende Inseln“ wie bei *Proteus vulgaris*. Die Gelatine wird sehr langsam verflüssigt. Peppler⁶ fand bei dem *Bacillus* Geisseln, die so angeordnet sind wie bei dem *Proteus vulgaris*.

c. Der *Proteus Zenkeri*⁷ bildet Bacillen von $0,4 \mu$ Breite und im Mittel $1,6 \mu$ Länge. Sporen werden nicht gebildet. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Es bilden sich gelegentlich „schwärmende Inseln“ u. s. w. wie bei *Proteus mirabilis*.⁸

¹ D. h. spiralförmig gedrehten Bakterienmassen.

² cf. Th. Smith. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 8.

³ cf. Schnitzler. Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. p. 219.

⁴ cf. Brodmeier. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 391.

⁵ Nachweis von E. Levy (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 34. 1895. p. 342ff.). Dort findet man auch Genaueres über das Sepsin, welches zuerst (1868) von v. Bergmann und Schmiedeberg aus gefaulter Bierhefe dargestellt wurde.

⁶ Peppler. Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 353.

⁷ Nach der Vermutung von Czajlewski (Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 186, Anm. 1) ist *Proteus Zenkeri* identisch mit *Bacterium Zopfii* (einer zuerst von Kurth [Dissert. Berlin. 1883] aus Darminhalt des Huhns gewonnenen, nicht pathogenen Bakterienart; siehe hinten im Teil C).

⁸ Hauser hat später (Münch. med. Wochenschr. 1892. No. 7. p. 105) die Ansicht ausgesprochen, dass die drei vorstehend beschriebenen Organismen nicht als verschiedene Arten anzusehen sind, sondern dass die drei

Gelegentlich scheinen die Proteusarten auch spontan als Erreger spezifischer Krankheiten auftreten zu können. Die erste derartige Mitteilung stammt von Bordoni-Uffreduzzi.¹ Der Autor fand (1887) in zwei Sektionsfällen von Menschen, die nach ganz kurzer mehrtägiger Krankheit starben, und bei denen Blutreichtum der inneren Organe und Hämorrhagien in der Luftröhren- resp. der Darm-schleimhaut vorgefunden wurden, im Blute und in den Organen einen an die Hauserschen Proteusarten erinnernden Mikroorganismus, den er „*Proteus hominis capsulatus*“ nannte. Mäuse und Hunde waren sehr empfänglich für die Infektion, die sowohl durch subkutane und intravenöse Einverleibung wie durch Einverleibung vom Darne her erfolgte.

Jaeger² hat (1892) in Ulm mehrere Fälle von Weilscher Krankheit beim Menschen (fieberhafter Ikterus mit Milztumor und Nephritis) beschrieben, in welchen sich in den Organen eine Proteus-ähnliche Bakterienart („*Bacillus Proteus fluorescens*“) vorfand. Dieselbe Proteusart wies Jaeger auch als Erreger einer in der Nähe von Ulm spontan auftretenden Geflügelseuche nach. Eine Reihe von Autoren³ haben die Jaegerschen Bakterien bei Morbus Weillii wiedergefunden; es sind aber auch gegenteilige Befunde bekannt geworden.⁴

In einer Reihe von Fällen hat man Fleischvergiftungen beobachtet, die durch den *Proteus vulgaris* oder ihm nahestehende Arten veranlasst waren. Die erste derartige Beobachtung wurde von E. Levy⁵ gemacht, der (1895) eine Fleischvergiftung auf die Wirkung der giftigen Stoffwechselprodukte des *Proteus vulgaris* bezw. auf Intoxikation durch das giftige Sepsin (p. 708) zurückführen konnte.⁶ Weitere

Formen einer einzigen Species angehören. Er schliesst dies aus mit der Zeit eintretenden Veränderungen, die er an seinen Kulturen beobachtete. — Im Gegensatz dazu ist R. Weber (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 753) der Ansicht, dass „*Proteus vulgaris*“ keine Arteinheit darstellt, sondern eine Gruppe von Arten repräsentiert, die in gewissen Eigenschaften (Verhalten gegen Zuckerlösungen etc.) von einander different sind.

¹ Bordoni-Uffreduzzi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1887.

² Jaeger. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892.

³ Vergl. Conradi und Vogt (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 283 ff.), Brüning (Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1269 ff.); Bar und Rénon (1895. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. p. 141) fanden bei einem Neugeborenen mit schwerem fieberhaften Ikterus den *Proteus vulgaris*.

⁴ Vergl. Zupnik. Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 31.

⁵ E. Levy. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. 1895. p. 342 ff.

⁶ 18 Menschen, welche in einer bestimmten Strassburger Restauration gegessen hatten, erkrankten mit blutigem Erbrechen, blutigen Diarrhöen, Ab-

Fälle von Fleischvergiftungen, in denen Proteusarten mit mehr oder weniger grosser Wahrscheinlichkeit die veranlassende Rolle spielten, haben Wesenberg¹, Silberschmidt², A. Pfuhl³ bekannt gegeben. Dieudonné⁴ beobachtete eine Massenvergiftung nach Genuss von Kartoffelsalat; als das veranlassende Moment wird der in dem Salat aufgefundene *Proteus vulgaris* angesehen. Kurth⁵ fand mehrfach bei choleraverdächtigen Patienten in den Fäces *Proteus*-Bakterien.

Auch andere Erkrankungen des Menschen (phlegmonöse Eiterungen, Cystitis⁶, eitrige Pyelonephritis etc.) scheinen gelegentlich durch den *Proteus vulgaris* hervorgerufen werden zu können.

Was die Frage der Agglutinationsreaktion (cf. oben p. 371 ff.) des Blutserums bei Erkrankungen des Menschen nach *Proteus*-Infektion angeht, so scheint hier eine ähnliche „Individualisierung“ des infizierenden Bakterienstammes stattzuhaben wie bei Infektion durch das *Bacterium coli* (Pfaundler⁷); vergl. oben p. 566.

31. Der Gonorrhoeokokkus.

Bei den gonorrhoeischen Affektionen der Harnröhre und der Conjunctiva⁸ wurden 1879 durch A. Neisser⁹ eigentümlich gestaltete

geschlagene, leichtem Fieber; ein 67-jähriger Mann starb. In dem Stuhlgang und dem Erbrochenen des letzteren fand sich eine Reinkultur des *Proteus*. Der Eisschrank der betreffenden Restauration war am Boden mit einer schlammigen, braunen, unangenehm süsslich riechenden Kruste bedeckt, in welcher ebenfalls der *Proteus* vorhanden war.

¹ Wesenberg. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 28. 1898. p. 484 ff.

² Silberschmidt. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 328 ff.

³ A. Pfuhl. Ebenda. Bd. 35. 1900. p. 265 ff.

⁴ Dieudonné. Phys.-med. Ges. Würzburg. 1903. — Or.-Ber. Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 2282.

⁵ Kurth. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 924.

⁶ Vergl. speciell die Literaturzusammenstellung über die *Proteus*-Bakterien von Meyerhof (Centr. f. Bakt. Bd. 24. 1898. p. 18 ff.).

⁷ Pfaundler. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 135.

⁸ Durch eine grössere Reihe von Untersuchungen ist festgestellt, dass die blennorrhoeischen Augenentzündungen der Neugeborenen nicht stets durch den Gonokokkus bedingt sind, sondern dass hier vielfach Infektionen durch andere Mikroorganismen vorliegen. Vergl. v. Ammon. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 12; Groenouw. Arch. f. Ophthalmol. Bd. 52. 1901; Zabel. Diss. Halle. 1903 (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. p. 512); Morax. Ann. de gyn. et d'obst. t. 60. (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. 1904. p. 557); Haupt. Klin. Monatsbl. f. Augenhk. Jahrg. 41 (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. 1904. p. 730). — Bei bösartiger Form von egyptischer Augenentzündung findet sich der Gonokokkus (cf. unten Kapitel 41).

⁹ A. Neisser. Centr. f. d. med. Wiss. 1879. No. 28.

Mikrokokken im Eiter entdeckt. Dieselben schienen einen für die Gonorrhoe spezifischen Befund darzustellen und wurden von Neisser mit dem Namen „Gonococcus“ belegt.

Die Beobachtungen von Neisser wurden vielfach bestätigt. Es gelang dann hauptsächlich Bumm¹, den Gonokokkus in sicheren Reinkulturen zu gewinnen und durch Übertragung der Reinkulturen typische Gonorrhoe beim Menschen hervorzurufen. Durch Wertheim² sind später die Reinzüchtungsmethoden des Gonokokkus erheblich vervollkommenet worden.

Der Gonorrhoeokokkus wird im Trippereiter, und zwar innerhalb der Eiterzellen, gefunden. Die Kokken, welche in grösserer oder geringerer Anzahl um die Kerne der Zellen herum gruppiert sind, erscheinen gewöhnlich im Zustande der Teilung, als Diplokokken. Die einzelnen Kokken erscheinen dann gewöhnlich nieren-, semmelförmig; die Hilfen der Nieren sind einander zugekehrt. Fig. 75 auf Taf. XIII zeigt die typische Erscheinungsweise der Gonokokken im Trippereiter. Man erkennt hier unschwer die Umgrenzungen der Eiterzellen, innerhalb deren die grossen, mehrfachen Kerne liegen, um welche herum dann die Kokken gruppiert sind.

Die Gonokokken lassen sich, wie bereits gesagt, künstlich kultivieren. Bumm, welchem die künstliche Kultur zuerst gelang, sah ein Wachstum ausschliesslich auf Blutserum eintreten, und zwar bei Brüttemperatur, am besten bei 30—34° C. (Temperaturen über 38° C. vernichten nach Bumm³ bei längerer Einwirkung die Vermehrungsfähigkeit des Gonorrhoeokokkus vollständig.) Am besten eignete sich menschliches Blutserum, welches man nach dem Vorgang von Bumm aus Placenten gewinnen kann (cf. p. 207). Die Kultur bildet auf dem erstarrten Blutserum sehr zarte, wenig ausgedehnte, durchsichtige, bei auffallendem Licht graugelblich erscheinende Überzüge mit feuchter, glatter Oberfläche, deren Ränder diffus in die Umgebung übergreifen. Das Blutserum wird nicht verflüssigt. Die Übertragung auf neuen Nährboden muss sehr bald geschehen, da in 3 Tagen etwa die Kultur bereits abzusterben beginnt.

Wertheim hat später nachgewiesen, dass das menschliche Blutserum ein viel weniger günstiger Nährboden für den Gonokokkus ist als eine Mischung von Blutserum und gewöhnlichem

¹ Bumm, Der Mikroorganismus der gonorrhoeischen Schleimhauterkrankungen „Gonococcus-Neisser“. Wiesbaden. 1885. p. 128 ff.

² Wertheim. Deutsche med. Wochenschr. 1891. No. 50. — Arch. f. Gyn. Bd. 42. 1892.

³ Bumm. l. c. p. 132.

Nähragar. Um mit Hilfe des Blutserum-Agar aus Trippereiter die Gonokokken auf Platten in isolierten Kolonien zu gewinnen, verfährt man nach Wertheim¹ folgendermassen: Mehrere Ösen Trippereiter werden in flüssigem menschlichen Blutserum (im Reagensglase) sorgfältig verteilt, und es werden von dem so inficierten Blutserum zwei Verdünnungen in neuen Blutserumröhrchen in bekannter Weise (cf. oben p. 220) angefertigt. Die Röhrchen werden sofort nach der Beschickung in ein Wasserbad von 40° C. gestellt, und der Inhalt eines jeden Röhrchens wird darauf mit etwa der gleichen Menge 2 proc. Nähragars, welches zunächst geschmolzen und dann auf 40° C. abgekühlt wurde, gut gemischt. Die Mischung wird auf Platten (oder in Schälchen etc.) ausgegossen, welche in den Brutschrank gestellt werden. Auf so hergestellten Platten zeigen sich bereits nach 24 Stunden isolierte Kolonien der Gonorrhökokken. Nach 48 Stunden des Wachstums findet man auf den Verdünnungsplatten die tiefliegenden Kolonien von weisslichgrauem Aussehen; mikroskopisch zeigen sie ein höckeriges Gefüge; nach 72 stündigem Wachstum haben die tiefliegenden Kolonien Brombeerform angenommen. Die oberflächlich liegenden Kolonien zeigen mikroskopisch ein central gelegenes, dunkleres Pünktchen, umgeben von einem sehr zarten, durchsichtigen, farblosen, feinkörnigen, nach allen Seiten ziemlich gleichmässig sich ausbreitenden Oberflächenbelag. Überträgt man das (zähschleimige, konsistente) Material einer solchen isolierten Plattenkolonie auf schräg erstarrtes Blutserum-Agar (am besten nimmt man hierzu eine Mischung von 1 Teil menschlichem Blutserum und 2—3 Teilen Nähragar²) in Form des oberflächlichen Impfstriches, so beobachtet man ein ausserordentlich üppiges Wachstum der Gonokokken. Schon nach 24 stündigem Aufenthalt im Brutschrank sieht man an der Kultur zahlreiche weisslichgraue Pünktchen aufschliessen, die sich rasch vergrössern, zusammenfliessen und bald einen grossen, zusammenhängenden, weisslichgrauen, feucht glänzenden, bei der Abimpfung zähschleimig erscheinenden Rasen bilden, welcher beim weiteren Wachstum vom Rande aus einen farblosen, un-

¹ Wertheim. Deutsche med. Wochenschr. 1891. p. 1351. — Der Autor benutzt hierbei das von Hueppe (cf. oben p. 244) angegebene Verfahren der Verwendung des Blutserums zu Plattenkulturen.

² Das geschmolzene und auf 40° C. wieder abgekühlte Agar wird mit dem auf 40° C. erwärmten flüssigen Serum gemischt. Nach der Vermischung werden die Röhrchen in schräger Lage (cf. oben p. 203) der Abkühlung und dabei eintretenden Erstarrung überlassen.

gemein zarten Belag vorschiebt. Das Kondensationswasser (cf. p. 203) des Röhrchens bedeckt sich mit einer zusammenhängenden Kulturhaut.

Statt der Mischung von menschlichem Blutserum mit Agar kann nach Wertheim auch eine Mischung von tierischem Blutserum (z. B. Rinderserum) mit Agar¹ zur Kultivierung des Gonokokkus verwandt werden. Das Wachstum ist hier allerdings nicht so üppig wie auf der erstgenannten Mischung; immerhin gedeihen die Gonokokken auf dem Rinderserum-Agar viel besser als auf menschlichem Serum ohne Zusatz von Agar.²

Ein guter Nährboden ist ferner (nach Wertheim³) ein Gemisch von flüssigem menschlichem Blutserum mit der doppelten Menge gewöhnlicher Nährbouillon. Hier zeigt sich nach 24 Stunden langem Aufenthalte im Brutschrank eine zarte grauweiße oberflächliche Kahlhaut. Die Flüssigkeit selbst bleibt ganz klar, enthält nur wenige von der Kahlhaut abgelöste Bröckel.

Die mit den Serummischungen hergestellten Kulturen des Gonokokkus zeigen sich — vor Austrocknung bewahrt — noch nach 4 bis 6 Wochen übertragungsfähig und virulent.

Nach Abel⁴ kann man ganz gut auch Agarflächen zur Aussaat des Gonokokkus benutzen, die man mit (sterilem menschlichen) Blut bestrichen hat (cf. oben p. 202: Blut-Agar); man gewinnt nach Abel das Blut zweckmässig durch Einschnitt in die eigene (vorher desinfizierte) Haut. Die Kolonien bilden hier kleine, tautropfenähnliche, scharfrandige Kolonien.

Kiefer⁵ hat ein „Pepton-Glycerin-Ascites-Agar“ zur Züchtung des Gonokokkus empfohlen. Die zu benutzende Ascitesflüssigkeit wird zunächst (behufs der Sterilisierung) 6—8 Tage je 2 Stunden bei 63° C. gehalten, dann, zum Zwecke der Herstellung des Nährbodens, zu gleichen Teilen mit geschmolzenem (und wieder ent-

¹ Einen Vergleich verschiedener Tiersera (die, wie bei Wertheim, zu Agar zugesetzt wurden) bezüglich ihrer Fähigkeit, das Wachstum der Gonokokken zu begünstigen, hat kürzlich Stross (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 38. 1905. p. 491ff.; Arbeit aus dem Institut von Weichselbaum) angestellt. Es ergab sich, dass die Tiersera von Individuum zu Individuum stark schwankende Eigenschaften nach der genannten Richtung hin besitzen. Mit menschlichem Serum dagegen wurden gleichmässig gute Resultate erhalten.

² Wertheim. Arch. f. Gyn. Bd. 42. 1892. p. 25.

³ Wertheim. l. c. p. 24.

⁴ Abel. Greifswalder med. Verein. 3. Dec. 1892. — Deutsche med. Wochenschr. 1893. p. 265.

⁵ Kiefer. Beitr. z. Geburtshilfe u. Gynäk. Festschr. f. Aug. Martin. Berlin. 1895. p. 146ff.

sprechend abgekühltem) Agarnährboden vermischt, welcher unter Benutzung von $3\frac{1}{2}\%$ Agar, 5% Pepton, $0,5\%$ Kochsalz, 2% Glycerin bereitet ist.

A. Wassermann¹ hat Nährböden für den Gonokokkus empfohlen, welche durch Vermischen von Nähragar (resp. Nährbouillon) mit einem unter Zusatz von Nutrose (Kaseinnatriumphosphat), Glycerin und Wasser steril vorbereiteten Serum hergestellt werden. Lipschütz² verwendet „Eiereiweissagar“ und „Eiereiweissbouillon“³ zur Züchtung des Gonokokkus. Für die Verwendung saurer Nährböden ist zuerst Turró⁴ eingetreten; später hat Thalmann⁵ ein „saures“ Fleischwasseragar⁶ zur Züchtung des Gonokokkus empfohlen.

Die mikroskopische Prüfung der künstlichen Gonokokkenkulturen zeigt die Gonokokken von der typischen, der mikroskopischen Erscheinungsweise im Trippereiter entsprechenden, Gestalt.

Bezüglich der künstlichen Kultivierung des Gonokokkus muss übrigens noch bemerkt werden, dass ein minimales Wachstum auch auf gewöhnlichem Agar und speciell auf Glycerin-Agar (p. 201) stattfindet.⁷

¹ A. Wassermann. Berl. klin. Wochenschr. 1897. No. 32. p. 685; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. p. 300.

² Lipschütz. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 743 ff.

³ Der Autor verwendet „Albumin aus Eiern pulv. subtiliss.“ von E. Merck, Darmstadt. Eine mit Leitungswasser hergestellte 2proc. Lösung dieses Präparates wird mit Normalnatronlauge bis zu deutlich alkalischer Reaktion versetzt. Durch Mischung von 1 Teil der Flüssigkeit mit 2 bis 3 Teilen Nähragar bzw. Nährbouillon werden die genannten Nährböden erhalten.

⁴ Turró. Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. No. 1.

⁵ Thalmann (hyg. Inst. Leipzig). Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 828 ff.; ebenda I. Or. Bd. 31. 1902. p. 679.

⁶ Der Thalmannsche Nährboden reagiert gegen Phenolphthaleïn sauer, gegen Lakmus „ziemlich stark alkalisch“.

⁷ Diese Tatsache, welche von verschiedenen Autoren angegeben ist, kann der Herausgeber dieses Buches bestätigen. Bei früheren, in der Lassar-schen dermatologischen Klinik ausgeführten Untersuchungen konnte ich regelmässig durch Verimpfung frischen Trippereiters (der sich bei der mikroskopischen Untersuchung — soweit das eben eine solche Untersuchung feststellen kann — als ausschliesslich gonokokkenhaltig und als frei von anderen Mikroorganismen erwies) auf die Oberfläche von Glycerinagar Kulturen erzielen, die sich mikroskopisch aus Mikrokokken bestehend erwiesen, welche in dem mikroskopischen Bilde die Gestalt der Tripperkokken hatten und sich, nach Gram behandelt, entfärbten. Die Kulturen stellten ganz unscheinbare, dünne, glänzende, ungefärbte Überzüge von geringer Flächenausbreitung dar. Es gelang diese Beläge von einem Röhrchen in das andere zu übertragen. Ich

Interessant ist die von M. Neisser¹ erhobene Tatsache, dass der Gonokokkus auf gewöhnlichem Nähragar in Symbiose mit bestimmten anderen Bakterien (der Autor verwandte einen Xerosebacillenstamm [cf. oben p. 599]) zu dauerndem Wachstum befähigt ist.²

Die Übertragung der künstlichen Kultur des Gonokokkus auf die normale Urethra des Menschen hat, wie bereits Bumm fand und Wertheim³ bestätigte, die Entwicklung typischen Harnröhrentrippers zur Folge.⁴

Bei Tieren lässt sich das typische Bild der Gonorrhoe durch Verimpfung gonorrhoeischen Materials nicht erzeugen.⁵ Dennoch verhalten sich manche Versuchstiere, wie Wertheim ermittelt hat, für die Infektion mit dem Gonokokkus in gewisser Weise empfänglich. Am besten eignen sich weisse Mäuse für diesen Zweck, ferner Meer-schweinchen, weniger gut Kaninchen und Ratten; ablehnend verhalten sich Hunde. Bringt man nämlich einem empfänglichen Tiere eine

habe damals diesen Befund skeptisch aufgenommen; nach den Wertheim-schen Publikationen zweifle ich nicht mehr daran, dass ich in den Kulturen echte Gonokokken vor mir hatte. — A. Wassermann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. p. 299) hält die Möglichkeit des Wachstums des Gonokokkus auf den gewöhnlichen Nährböden für bedingt durch das mitübertragene Sekret (Eiter); wenn dieser Punkt zweifellos vielfach eine bedeutsame Rolle spielt, so ist es andererseits neuerdings wieder Baermann (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 540, 545; Arbeit aus der Klinik von A. Neisser in Breslau) in manchen Fällen gelungen, den Gonokokkus durch eine ganze Reihe von Generationen auf Fleischwasseragar und Glycerinagar zu kultivieren.

¹ M. Neisser. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 463.

² Die genannte Tatsache wurde von dem Autor bei der Nachprüfung von Angaben von Cantani jun. gefunden, welcher für die Züchtbarkeit des Influenzabacillus Analoges festgestellt hatte (cf. unten das Kapitel Influenzabacillus).

³ Wertheim experimentierte an Paralytikern.

⁴ Siehe auch den Versuch von Colombini (Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 961): Übertragung der bei Gonorrhoe mit Übertritt der Gonokokken in das Blut (cf. unten p. 717) aus dem letzteren gezüchteten Kultur 3. Generation in die Urethra eines gesunden jungen Mannes mit dem Erfolge, dass eine schwere blennorrhoeische Urethritis sich entwickelte, die erst nach vielen Monaten heilte.

⁵ Nach einer Angabe von J. Heller (Charité-Annalen. 21. Jahrg. 1896) lässt sich bei neugeborenen Kaninchen durch den Gonokokkus eine eitrige Conjunctivitis erzeugen. Heller brachte den Tieren das Reinkulturmaterial nach operativer Eröffnung der (geschlossenen) Lidspalte ein. In dem entstehenden Eiter waren Gonokokken, allerdings nur sehr spärlich, nachzuweisen. de Christmas (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 617) sowie Nicolaysen (Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 306) konnten bei derartigen Versuchen keine Vermehrung der Gonokokken konstatieren.

kleine Quantität der Gonokokkenkultur (und zu gleicher Zeit etwas von dem Agarnährboden selbst) in die Bauchhöhle, so beobachtet man die Entstehung örtlicher eitriger Peritonitis; den Tod der Versuchstiere hat die Infektion nie im Gefolge. Eine Vermehrung der Gonokokken findet hierbei nicht statt (Finger, Ghon und Schlagenhauser¹), de Christmas² sowie Nicolaysen³ haben dann festgestellt, dass Gonokokkenkulturen auch nach Abtötung durch Hitze (1stündige Erhitzung auf 50—70° C.) bei den Versuchstieren eitrige Entzündungen veranlassen, und haben diese Tatsache auf die Anwesenheit giftiger Körper in den Kulturen bezogen. Nach Nicolaysen⁴ ist das Gift in den Zellen des Gonokokkus enthalten; lösliches Gift wird nach seiner Ansicht nicht gebildet. Auch A. Wassermann⁵ hat dieser Ansicht Ausdruck gegeben. Nach de Christmas⁶ hingegen findet sich das Toxin unter gewissen Bedingungen der Kultur in der Kulturflüssigkeit gelöst.

Die Frage der künstlichen Immunisierung gegen die Wirkung der Gonokokken oder ihrer Gifte ist noch wenig geklärt. Über Antitoxinbildung im Blute von Ziegen, die subkutane Injektionen des giftigen Materials erhielten, hat de Christmas⁷ berichtet.

Der Gonokokkus färbt sich nicht nach der Gramschen Methode (cf. p. 171 ff.). Deckglaspräparate von Trippereiter färbt man am besten mit einfacher wässrig-alkoholischer Methylenblaulösung (cf. p. 115). Die Kokken erscheinen dann tief dunkelblau, die Kerne der Eiterzellen weniger dunkelblau. Der Nachweis der typischen Gestalt der Kokken in Verbindung mit dem Nachweise der Lagerung innerhalb der Eiterzellen berechtigt zur Diagnose „Gonorrhoe“. Schwierigkeiten macht häufig der Nachweis der Gonokokken bei chronischer Gonorrhoe. A. Neisser⁸ empfiehlt in solchen Fällen die sogenannten „Provokationsverfahren“ (mechanische Expression und Reizung der Schleimhäute, ferner Injektionen chemisch reizender Mittel), durch die in der Tiefe der Drüsen sitzende Gonokokken mechanisch

¹ Finger, Ghon und Schlagenhauser. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 18. 1894 (Autorreferat Centr. f. Bakt. Bd. 16. p. 350).

² de Christmas. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. p. 625.

³ Nicolaysen. Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 306.

⁴ Nicolaysen. l. c. p. 309.

⁵ A. Wassermann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. p. 307.

⁶ de Christmas. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 349.

⁷ de Christmas. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 346.

⁸ Vergl. A. Neisser und W. Scholtz. Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 3. 1903. p. 172.

an die Oberfläche gefördert bzw. latente Gonokokkenherde zu neuer Wucherung angeregt werden sollen.

Was die im Gefolge der ascendierenden Gonorrhoe auftretenden entzündlichen Vorgänge an den Tuben, den Ovarien, am Peritoneum, im Gewebe des Ligamentum latum betrifft, so hat Wertheim¹ den Nachweis geführt, dass diese Erkrankungen sämtlich ebenfalls durch den Gonokokkus bedingt werden.

Frisch² hat nachgewiesen, dass primär auch gonorrhoeische Geschwüre des Rectums vorkommen. Auch über gonorrhoeische Rhinitis ist berichtet worden.³

Der Gonokokkus scheint gelegentlich auch echte Bindegewebeerkrankungen hervorrufen zu können.⁴ Ferner sind durch den Gonokokkus veranlasste diphtherieähnliche, mit Pseudomembranbildung verbundene Affektionen der Conjunctiva beobachtet worden.⁵

Der Gonokokkus vermag gelegentlich von der Stelle seiner primären Ansiedelung aus auf dem Wege des Blutstroms (event. unter septicaemischer Vermehrung im Blute; cf. oben p. 317) an andere Körperstellen geführt zu werden, um dort spezifische Erkrankungen zu veranlassen. So sind z. B. metastatische Gelenkentzündungen beobachtet, bei denen der Gonokokkus festgestellt wurde, ebenso Bildung multipler Abscesse durch den Gonokokkus, pneumonische Affektionen mit Befund von Gonokokken in dem Auswurf, gonorrhoeische Speicheldrüsenentzündung; es kann da unter Umständen zu ausgesprochen pyaemischen (cf. oben p. 318) Erscheinungen kommen. Von einer Reihe von Autoren, zuerst (1893) von v. Leyden⁶, sind in Fällen des Übertritts des Gonokokkus in das Blut auch gonorrhoeische Herzaaffektionen (Endokarditis etc.) beobachtet worden. Eine Zusammenstellung der bezüglichen (früheren)

¹ Wertheim. Arch. f. Gyn. Bd. 42. 1892. p. 85.

² Frisch. Würzb. phys.-med. Ges. Verhandl. N. F. Bd. 25. 1891. p. 167 ff.

³ Vergl. Lauffs. Referat Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. 1903. p. 15.

⁴ cf. Finger, Ghon und Schlagenhauser. l. c. — Siehe u. a. auch Gaston (Semaine méd. 1900. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 28. p. 568), welcher gonorrhoeische Abscesse an dem Penis eines Patienten mit Gonorrhoe beobachtete, ferner Fr. Meyer (Fortschr. d. Med. 1903. p. 1185 ff.): Hautpanaritium an dem Finger einer Patientin mit Genitalgonorrhoe; im Eiter des Panaritiums wurden mikroskopisch und durch Kultur Gonokokken nachgewiesen.

⁵ Siehe die Mitteilung von C. Fraenkel (Hyg. Rundschau. 1898. p. 313 ff.); dort auch die Literatur.

⁶ v. Leyden. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 38. p. 909.

Literatur findet man bei Michaelis.¹ Vergl. im Übrigen die ausführliche Literaturübersicht über die Pathologie der Gonorrhoe von Schneider.²

32. Der Streptokokkus des Erysipels.

Das konstante Vorkommen von Streptokokken in der erysipelatösen Haut, und zwar das konstante Vorkommen derselben am Rande des Erysipels und ihre ausschliessliche Anwesenheit dort in den Lymphgefässen³, wurde zuerst durch R. Koch⁴ festgestellt. Fehleisen⁵ gelang es dann, die bei dem Erysipel gefundenen Streptokokken künstlich zu züchten und ihre pathogene Bedeutung durch erfolgreiche Verimpfung der Kulturen auf Kaninchen und auf eine Anzahl von Menschen sicher zu stellen. Die Verimpfungen erzeugten typisches Erysipel.

Der Streptokokkus des Erysipels (*Streptococcus erysipelatos*) ist, wie der Name sagt, ein in Kettenform angeordneter Mikrokokus. Die Ketten können aus wenigen, aber auch sehr vielen einzelnen Kokken bestehen. Die absolute Grösse der einzelnen Zellen des Kokkus — auch der Zellen einer und derselben Kultur — ist nicht konstant, sondern wechselt sehr.

Die Erysipelaskokken färben sich mit wässerigen Farblösungen; sie färben sich auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.; vergl. speciell p. 176).

Auf Taf. XIII, Fig. 77, ist ein Schnitt durch die erysipelatöse Haut des Menschen bei 1000 facher Vergrösserung dargestellt. Das

¹ Michaelis. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeil. p. 66; cf. auch M. Michaelis. Festschr. für E. v. Leyden. Bd. 2. 1902 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 32. p. 76).

² Schneider. Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. 22. 1901.

³ E. Fraenkel (Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 12. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. 1904. p. 115) fand in Erysipelfällen die Streptokokken regelmässig auch im Knochenmark, namentlich der Wirbel. — Allgemeine septicaemische Infektion des Körpers (cf. oben p. 317) mit Streptokokken von einem Hauterysipel aus wird gelegentlich beobachtet (cf. E. Pfuhl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 517 ff.; Lenhartz [siehe Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. 1903. p. 308]). — P. Krause (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 725 [Arbeit aus der med. Klinik zu Breslau]) stellte fest, dass beim Auftreten hämorrhagischer Nephritis bei Erysipel die Streptokokken auch im Harn auftreten können.

⁴ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 38, 39 und Taf. I, II.

⁵ Fehleisen, Die Ätiologie des Erysipels. Berlin. 1883.

nach meiner Modifikation der Gramschen Methode gefärbte Präparat zeigt deutlich die kettenförmige Anordnung des Erysipelkokkus.

Der Kokkus wächst in künstlichen Kulturen bei Zimmer- und bei Brüttemperatur, bei letzterer schneller.

Auf der Gelatineplatte bildet der Erysipelkokkus kleine punktförmige Kolonien von weisslichgrauer Farbe, welche mikroskopisch als undurchsichtige, grobkörnige Gebilde erscheinen. Die Kolonien erreichen einen grösseren Umfang überhaupt nicht. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. In der Gelatinestichkultur bilden sich längs des Impfstiches sehr kleine, weisse, kugelrunde Kolonien aus.

Auf der (bei Brüttemperatur gehaltenen) Agarplatte kommt es zur Entwicklung kleiner punktförmiger Kolonien, welche auch hier eine grössere Ausdehnung nicht erreichen.

Streicht man das Material auf der Oberfläche von Nährgelatine oder von Agar aus, so kommt es auf den besäeten Stellen des Nährbodens zur Entwicklung kleiner, runder, durchscheinender, feinsten Tautropfchen vergleichbarer Häufchen, welche dauernd von einander isoliert bleiben. Auf Taf. XIII, Fig. 78, sind Kolonien, die sich auf der Agarplatte entwickelten, bei 100 facher Vergrösserung dargestellt; man beachte das ausserordentlich feinkörnige Gefüge dieser Kolonien (bereits oben, p. 582, wurde dasselbe dem grobkörnigen Gefüge von Diphtheriebacillenkolonien gegenübergestellt).

Erheblich besser als auf den genannten festen Nährböden wächst der Streptokokkus des Erysipels in Bouillon. Er bildet hier einen wolkigen Bodensatz, der sich bei Bewegungen des Kulturgefässes in die Flüssigkeit erhebt. Mikroskopisch findet man den Bodensatz bestehend aus schönen langen Ketten (auf festen Nährböden werden gewöhnlich viel kürzere Ketten gebildet).

Vortrefflich wächst (nach meinen Erfahrungen) der Streptokokkus auch in Nährgelatine, die man als flüssigen Nährboden behandelt (Kultur bei 37° C.).

Trauben- und Milchzucker werden durch den Erysipelkokkus unter Säurebildung zerlegt.¹

Auf Kartoffeln scheinen die Erysipelaskokken nicht oder kaum zu wachsen.²

¹ Vergl. Mme. Sieber-Schoumoff (Arch. des sciences biol. [St. Pétersbourg]. t. 1. 1892. — ref. Baumgartens Jahresber. 1892. p. 18); P. Hilbert (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 29. 1898. p. 166); v. Lingelsheim (Kolle und Wassermann, Handbuch. Bd. 3. 1903. p. 314).

² Nach Czaplewski (Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 319) wachsen die Streptokokken auf alkalisierten Kartoffeln (cf. oben p. 211) besser als auf gewöhnlichen.

Die erfolgreiche Übertragung der Kokken resp. die künstliche Erzeugung von Erysipel durch ihre Übertragung ist, wie oben erwähnt, bei Menschen sowohl wie bei Kaninchen gelungen. Nach der Impfung am Ohr bekommen die Kaninchen eine von der Impfstelle aus auf Kopf und Nacken sich ausbreitende, mit Temperatursteigerung verlaufende erysipelatöse Hautentzündung, die in etwa 6 bis 10 Tagen ihr Ende erreicht und in Genesung übergeht. In den erkrankten Partien findet man beim Kaninchen die Kokken genau so angeordnet wie bei dem Erysipel des Menschen, so dass es sich in der Tat um typisches Erysipel handelt.¹ — Bei Menschen sowohl wie bei Kaninchen wird durch Impfung mit den Streptokokken nicht unter allen Umständen Erysipel hervorgerufen; es gehört dazu stets ein bestimmter Grad der „Virulenz“ (cf. oben p. 321) resp. ein bestimmtes Verhältnis zwischen dem Virulenzgrad und dem Grade der individuellen Empfänglichkeit (Petruschky²). Vergl. hierüber auch weiter unten unter „*Streptococcus pyogenes*“.

Über das Verhalten des Streptokokkus bei der Injektion in grosse Nerven hinein siehe die Experimentalarbeit von Homén und Laitinen.³

Bei der natürlichen Infektion des Menschen bilden Hautverletzungen wohl ohne Zweifel die Eingangspforte für den Erreger. Gelegentlich scheint epidemieartige Häufung von Erysipelfällen vorkommen zu können.⁴

Weiteres über das Verhalten des genannten Streptokokkus in der künstlichen Kultur sowie dem Organismus gegenüber siehe unten bei der Besprechung des mit ihm identischen *Streptococcus pyogenes*.

Nach Feststellungen von Jordan⁵ kommen beim Menschen typische Erysipelfälle vor, welche nicht durch den besprochenen Streptokokkus, sondern durch andere Mikroorganismen hervorgerufen werden. Jordan beobachtete zwei Fälle, die durch den *Staphylococcus*

¹ Nach Untersuchungen von Fessler (Klinisch-experimentelle Studien über chirurgische Infektionskrankheiten. München. 1891. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 13. p. 197) bringt die gleichzeitige Verimpfung des Erysipelstreptokokkus und des *Bac. prodigiosus* auf das Kaninchenohr eine sehr heftige Phlegmone mit Eiterung und Gewebsbrand hervor.

² Petruschky. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 175.

³ Homén und Laitinen. Zieglers Beitr. Bd. 25. 1899.

⁴ So beobachtete Ucke (Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 311, 389) im Winter 1894/95 eine Erysipelepidemie in Warschau; innerhalb von 8 Monaten traten 213 Erkrankungen mit 14 Todesfällen auf. Als Ursache wurden Streptokokken nachgewiesen.

⁵ Jordan. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 42. 1891.

pyogenes aureus (cf. das nächste Kapitel) veranlasst waren.¹ Dass auch nach Infektion mit Schweinerotlaufbacillen beim Menschen gelegentlich erysipelartige Hautentzündungen auftreten können, wurde bereits oben (p. 605) mitgeteilt.

Was die Erzeugung von Erysipel bei Tieren betrifft, so hat bereits R. Koch² (1878) eine Art feiner Bacillen beobachtet, welche bei Kaninchen einen erysipelatösen Process hervorriefen. Petruschky³ stellte im Verein mit Delius fest, dass auch durch das Bacterium coli sowie durch den Staphylococcus aureus sich (bei subkutaner Einverleibung) am Kaninchenohr gelegentlich typisches Erysipel erzeugen lässt. Ebenso wird durch Impfung mit Mäusesepticaemie- (cf. oben p. 603) bzw. Schweinerotlaufbacillen (p. 604) bei Kaninchen erysipelartige Entzündung hervorgerufen, nach Neufeld⁴ häufig auch durch Impfung mit dem Diplococcus pneumoniae.

33. Die Eitermikrokokken (pyogene Kokken).

Wo wir Eiterungen im Organismus antreffen, da finden sich auch Mikroorganismen. Dieser Satz hat für natürliche Verhältnisse ganz allgemeine Gültigkeit. Nur auf besonders künstliche Weise können wir, experimentell, Eiterung erzeugen, ohne dass Mikroorganismen dabei beteiligt sind.⁵ Unter natürlichen Verhältnissen wird die Eiterung stets durch Infektion mit Mikroorganismen hervorgerufen.

Specifisch Eiterung erregende Bakterienarten gibt es nicht. Eiterung kann durch sehr viele Bakterienarten hervorgerufen werden

¹ Von diesen Fällen betraf der zweite eine Krankenwärterin, welche sich offenbar an dem ersten Falle, den sie gepflegt hatte, inficiert hatte. — Vergl. auch Jordan. Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1375.

² R. Koch. Untersuchungen über die Ätiologie der Wundinfektionskrankheiten. Leipzig. 1878. p. 62—64.

³ Petruschky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 143.

⁴ Neufeld. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 254 ff.

⁵ Orthmann (Virch. Arch. Bd. 90. 1882) sah bei Versuchen, die er auf Veranlassung von J. Rosenbach anstellte, nach subkutaner Injektion von sterilem Terpentinöl sowie sterilem metallischem Quecksilber bei Tieren Eiterung auftreten; Scheurlen (Langenb. Arch. Bd. 36. 1887) erzielte dasselbe Ergebnis durch Injektion steriler Ptomaine; Grawitz und de Bary (Virch. Arch. Bd. 108. 1887) fanden, dass man durch subkutane Injektion steriler 5proc. Lösung von Argent. nitric. oder stärkerer Ammoniakflüssigkeit bei Hunden Abscesse erzeugen könne; Steinhaus (Die Ätiologie der akuten Eiterungen. Monographie. Leipzig. 1889) wies eiterungserregende Fähigkeit auch für andere sterile chemische Körper nach.

(cf. p. 723). Die sog. „Eitermikroorganismen“ sind solche Bakterien, deren Wirkungen vornehmlich in der Eitererregung bestehen, und denen unter allen Mikroorganismen pyogene Eigenschaften am stärksten zukommen.¹

Die verbreitetsten Eitermikroorganismen sind die („pyogenen“) Staphylokokken. Dieselben wurden in akuten Abscessen mikroskopisch konstant zuerst von Ogston² gefunden. J. Rosenbach³, F. Krause⁴, Passet⁵, Garrè⁶, Hoffa⁷ und andere Autoren studierten die Staphylokokken mit Hülfe der modernen Reinkulturmethoden und wiesen die ausgedehnte Bedeutung derselben in der menschlichen Pathologie nach.

Es gibt eine ganze Reihe von pyogenen Staphylokokken. Der verbreitetste, wichtigste, giftigste ist der *Staphylococcus pyogenes aureus*; der zweitwichtigste ist der *Staphylococcus pyogenes albus*. Daneben hat man noch einen *Staph. pyog. citreus*, einen *Staph. cereus albus* (siehe das Photogramm Fig. 22 auf Taf. IV, welcher bereits oben, p. 142, besprochen wurde) und einen *Staph. cereus flavus* statuiert. Wir wollen nur die ersten beiden etwas genauer betrachten.

Ausser den pyogenen Staphylokokken haben, wie oben gesagt, auch noch andere Mikroorganismen eiterungserregende Eigenschaft. Unter diesen ist der *Streptococcus pyogenes* der bei Weitem wichtigste. Auch diesen werden wir daher besonders zu betrachten haben.

Die Art und Weise, wie durch Mikroorganismen Eiterung veranlasst wird, haben wir uns nach den Untersuchungen von H. Buchner so vorzustellen, dass gewisse chemische Körper, welche primär in der Bakterienzelle vorhanden sind, auf die Leukocyten des Körpers einen anlockenden („positiv chemotaktischen“⁸)

¹ cf. Kurt Müller. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 807, 814.

² Ogston. Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 25. 1880.

³ J. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden. 1884; cf. auch Vortrag auf der 57. Versammlung deutscher Naturf. u. Ärzte. Magdeburg. 1884. (Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 631.)

⁴ F. Krause. Fortschr. d. Med. 1884. p. 221 ff.

⁵ Passet. Fortschr. d. Med. 1885. p. 33 ff.

⁶ Garrè. Fortschr. d. Med. 1885. p. 165 ff.

⁷ Hoffa. Fortschr. d. Med. 1886. p. 75 ff.

⁸ Mit dem Ausdrucke „Chemotaxis“ hat W. Pfeffer (Über chemotaktische Bewegungen von Bakterien, Flagellaten und Volvocineen. Unters. a.

Einfluss ausüben (vergl. hierüber oben p. 329). Buchner¹ hat für eine grosse Reihe für Bakterienarten den Nachweis geführt, dass ihre eiterungserregende Fähigkeit an chemische, in der Bakterienzelle vorhandene Substanzen gebunden ist. (Für den Tuberkelbacillus hat R. Koch [cf. oben p. 480] die Anwesenheit einer eiterungserregenden chemischen Substanz in der Bakterienzelle nachgewiesen.) Liess Buchner durch Hitze sterilisierte Kulturaufschwemmungen wochenlang stehen, so war, nachdem sich die Bakterienzellen zu Boden gesetzt hatten, nur der aus den Zellen bestehende Bodensatz eiterungserregend; nicht die Flüssigkeit. Die in der Bakterienzelle vorhandenen eiterungserregenden chemischen Substanzen gehören, wie Buchner nachgewiesen hat, zu den Bakterienproteinen (cf. p. 88).

Zur Extrahierung dieser chemotaktisch wirksamen Körper aus den Bakterienzellen ging Buchner ursprünglich so vor, dass er die Kulturen mit 0,5 proc. Kalilauge behandelte; die entstandene Lösung wurde dann mit Säuren gefällt. Die Präcipitate wurden wieder mit Kalilauge gelöst, wieder mit Säuren gefällt; und diese Procedur wurde so mehrmals wiederholt. Die so aus der Bakterienzelle extrahierten Eiweisskörper (Proteine) wurden von Buchner² als „Alkaliproteine“ bezeichnet. Eine erheblich grössere Ausbeute an Proteinen erzielte Buchner auf folgende Weise: Die von dem Nährboden abgestreifte Bakterienmasse wird bei 38° C. mehrere Tage lang getrocknet, dann mit dem 10fachen Gewicht (der ursprünglichen feuchten Bakterienmasse) heissem Wasser verrieben, dann auf dem Sandbad mit Rückflusskühler eine Stunde lang gekocht, endlich durch Kieselguhr filtriert und nachher eingengt. Durch absoluten Alkohol werden dann die Proteine ausgefällt. Dieselben machen c. 25—40% der angewandten trockenen Bakterienmasse aus. Die so dargestellten Proteine sind

d. Bot. Inst. Tübingen. Bd. 2. 1888) gewisse Bewegungserscheinungen belegt, welche durch die Einwirkung gelöster chemischer Körper auf eigenbewegliche Mikroorganismen bei den letzteren zu Stande kommen. Pfeffer beobachtete nämlich, dass gelöste chemische Körper, welche (in einseitig zugeschmolzenen Kapillarröhrchen disponiert) mit dem die beweglichen Mikroorganismen enthaltenden Wassertropfen in Kontakt gebracht werden, entweder attraktiv, anziehend, oder repulsiv, abstossend, auf die Organismen einwirken. In dem ersten Falle dringen die Organismen in das Röhrchen ein („positive Chemotaxis“); in dem zweiten fliehen sie von ihm hinweg („negative Chemotaxis“). Die chemotaktische Wirkung ist je nach der verschiedenen Art und Konzentration der gelösten Körper, ferner je nach dem verschiedenen Organismenmaterial eine verschiedene.

¹ H. Buchner. Centr. f. Bakt. Bd. 8. 1890. No. 11.

² H. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1891. No. 49.

leicht löslich in Wasser und werden durch schwaches Ansäuern der Lösung (im Gegensatz zu den „Alkaliproteinen“) nicht gefällt. — Diese chemotaktisch wirksamen (cf. auch p. 329) Eiweisskörper scheinen eine hochgradige Beständigkeit zu haben. Selbst stundenlange Erhitzung auf 120° C. im Dampfkessel vernichtet ihre eiterungserregende Fähigkeit nicht. Durch Einverleibung dieser Proteine in den Kaninchenkörper wird (aseptische) Eiteransammlung bewirkt; bringt man den Tieren diese Substanzen intravenös bei, so entsteht, wie Buchner und Roemer¹ feststellten, starke Vermehrung der Leukocyten im Blute (Leukocytose). Übrigens hat Buchner² gefunden, dass ausser den Bakterienproteinen auch andere Eiweisskörper (Glutenkasein, Alkalialbuminat, Leim etc.) eiterungserregend (positiv chemotaktisch auf Leukocyten) wirken.

Wir wenden uns jetzt zur Betrachtung derjenigen Bakterienarten, welche am häufigsten als Erreger von Eiterungen auftreten.

a. Der *Staphylococcus pyogenes aureus*.

Der *Staphylococcus pyogenes aureus* wurde zuerst (aus Abscessen) von J. Rosenbach³ reinkultiviert. Der Kokkus tritt als Kügelchen von durchschnittlich 0,7 μ Durchmesser auf. Die Kügelchen gruppieren sich gern zu weintraubenähnlichen (cf. p. 13) Zusammenlagerungen; daher der Name „Staphylokokken“.⁴ Auf Taf. I, Fig. 3, ist ein Präparat von *Staphylococcus aureus* dargestellt, welches die „Weintrauben“ gut erkennen lässt.

Was das Färbungsverhalten des *Staphylococcus aureus* angeht, so findet man bei kurzer Behandlung des Kulturmateri als mit kalten Farblösungen die einzelnen Kokken gewöhnlich nicht gleichmässig intensiv gefärbt. Die Verhältnisse sind hier dieselben, wie sie bei dem *Typhusbacillus* beobachtet werden (cf. oben p. 520). Der *Staphylococcus aureus* färbt sich auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.).

Der *Staphylococcus aureus* wächst auf den gewöhnlichen Nährböden, bei Brüttemperatur besser als bei Zimmertemperatur.

Auf der Gelatineplatte bildet er zunächst weisse, dann orange-gelb werdende, runde Kolonien, die eine nur mässige Grösse erreichen

¹ Buchner und Roemer. Berl. klin. Wochenschr. 1890. p. 1087.

² H. Buchner. Berl. klin. Wochenschr. 1890. No. 47.

³ J. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden. 1884. p. 19.

⁴ Dieser Name stammt von Ogston (cf. p. 722).

und die Gelatine mässig schnell verflüssigen. Mikroskopisch erscheinen dieselben als scharfrandige, dunkle, grobkörnige Gebilde. In der Gelatinestichkultur ist das Wachstum ein dem entsprechendes. Die oberen Teile des Impfstiches werden zunächst verflüssigt.

Auf der Agarplatte im Brutschrank bilden sich in 1—2 Tagen Kolonien aus, die an der Oberfläche des Nährbodens einen mehrere Millimeter betragenden Durchmesser erreichen und als saftige, orangegelbe Häufchen erscheinen.

Auf der Agaroberfläche (Strichkultur) bildet der Kokkus einen feuchtglänzenden orangegelben Überzug; fand die Züchtung bei Brüttemperatur statt, so erscheinen die Ränder der Kultur häufig weiss.

Auf der Kartoffeloberfläche entwickeln sich saftige gelbe Beläge.

Die Farbstoffproduktion des *Staphylococcus aureus* ist keine konstante, sondern eine sehr schwankende Eigenschaft. Nach mehrfach wiederholten Umzüchtungen des aus dem Krankheitsmaterial kultivierten Kokkus auf künstlichen Nährböden geht die Produktion des gelben Farbstoffes gewöhnlich bald mehr oder weniger verloren; der Kokkus wächst dann in Form grauweisser Beläge.

In traubenzuckerhaltigen Nährböden bewirkt der *Staphylococcus aureus* Säurebildung (Terni¹); Milch wird durch den Kokkus zur Gerinnung gebracht (Passet²).

Der *Staphylococcus aureus* ist ziemlich resistent gegen das Austrocknen und gegen die verschiedensten chemisch oder physikalisch wirkenden Desinfektionsmittel. Nach Gruber (cf. p. 40) können Kulturen verschiedener Provenienz verschieden hohe Resistenz zeigen.

In den so häufig in unserer Haut auftretenden Furunkeln sowie in den durch Zusammenhäufung mehrerer Furunkel entstehenden eitrigen Karbunkeln findet sich der *Staphylococcus aureus* gewöhnlich. Er vermag, wie dies Garrè³ experimentell an sich selbst festgestellt hat, durch die unverletzte Haut einzudringen und eitrige Hautentzündungen zu erzeugen.⁴ Nach Garrès Ansicht scheint die Infektion hierbei ihren Weg durch die Ausführungsgänge der Hautdrüsen zu nehmen. Ausser dem Furunkel resp. Karbunkel verdankt auch das

¹ Terni. Rivista d'ig. 1893. — ref. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1894. p. 18.

² Passet. Fortschr. d. Med. 1885. p. 70.

³ Garrè. Fortschr. d. Med. 1885. p. 170, 171.

⁴ Siehe auch den Selbstversuch von Engels (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 96).

Panaritium seine Entstehung gewöhnlich der Infektion mit dem *Staphylococcus aureus*. Damit ist aber die Rolle dieses Kokkus in der menschlichen Pathologie nicht erschöpft. Bei¹ den akuten (heissen) Abscessen sowie den (mehr cirkumskripten) Phlegmonen der Haut, bei Impetigo, Sycosis, Blepharoadenitis, Conjunctivitis phlyctenulosa findet er sich. Ferner wird er bei der akuten infektiösen Osteomyelitis² ganz regelmässig gefunden. Dann findet er sich bei Lymphdrüsen-eiterungen, in Empyemen, bei Gelenk- und Schleimbeuteleiterungen, im Tonsillarabscess, in den eitrigen Sekretpföpfen bei Angina lacunaris, in Mammaabscessen, bei Parotiseiterungen, bei idiopathischer Cerebrospinalmeningitis, bei Strumitis, eitriger Peripleuritis, bei der sympathischen Ophthalmie, bei akuter Mittelohrentzündung u. s. w. Zu bemerken ist, dass in den erwähnten Fällen auch andere Eiterkokkenarten, namentlich der *Staphylococcus albus*, angetroffen werden können. Häufig sind Mischbefunde.

Ausser in Fällen primärer resp. lokaler Eiterungen wird der *Staphylococcus aureus* auch als Erreger sekundärer Eiterungen angetroffen. Allerdings spielt er in dieser Beziehung eine weniger hervorragende Rolle als der weiter unten zu betrachtende *Streptococcus pyogenes*.

Der *Staphylococcus pyogenes aureus* kann auch als Erreger seröser Entzündungen auftreten. So fand Goldscheider³ den genannten Mikroorganismus (wie auch den *Streptococcus pyogenes*) bei rein seröser Pleuritis. Kurt Müller⁴ konstatierte bei einem bestimmten Krankheitsfalle, dass dieselben Staphylokokken im Knochenmarke eine eitrige, im Kniegelenk eine seröse Entzündung erzeugt hatten: verschiedene Gewebe reagieren in verschiedener Weise auf die Staphylokokkeninfektion. Dass der *Staphylococcus aureus* auch zur Entstehung von Erysipel Veranlassung geben kann, wurde bereits oben (p. 721) erwähnt.

In einzelnen Fällen kann die Infektion des Menschen mit dem *Staphylococcus aureus* auch zu einer Allgemeininfektion, zu septi-

¹ cf. Baumgarten, Lehrbuch d. path. Mykologie. Braunschweig. 1890. Bd. 1. p. 297 ff.

² Bei dieser Erkrankung wurde er zuerst von F. Krause (Fortschr. d. Med. 1884. p. 221 ff.) festgestellt. — Übrigens kommen für die Entstehung der Osteomyelitis auch noch andere Mikroorganismen (z. B. Streptokokken, Typhusbacillen, *Diplococcus pneumoniae*) in Frage (cf. Gonser. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 56. 1902. p. 49 ff.).

³ Goldscheider. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. 1892. p. 371.

⁴ Kurt Müller. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 805.

caemischer bzw. pyaemischer Ausbreitung des Kokkus im Körper (vergl. oben p. 317, 318) Veranlassung geben.¹

Der *Staphylococcus pyogenes aureus* bildet bei seinem Wachstum in künstlichen Kulturen sowohl wie auch bei der Vermehrung im Organismus giftige Körper. Von diesen haben wir das (1894) von van de Velde entdeckte, Leukocyten schädigende „Leukocidin“ bereits oben (p. 88) genannt. Das Gift geht bei kurzem Erhitzen auf 60° C. zu Grunde. Ein davon verschiedenes, hämolytisches (cf. oben p. 87) Gift, das „Staphylolysin“, fanden M. Neisser und Wechsberg² (1901) regelmässig in den Kulturfiltraten eitererregender Staphylokokken (sowohl des *St. aureus* wie des *albus*); bei weiteren Studien ist Wechsberg³ zu dem Resultat gekommen, dass in dem Staphylolysin eine Reihe von hämolytischen Giften verborgen sind.

Was das Verhalten des *Staphylococcus pyogenes aureus* gegen Versuchstiere angeht, so sind Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen durch kutane Impfung mit dem Kokkus nicht zu inficieren; bei subkutaner Einverleibung entstehen gewöhnlich lokale Abscesse, welche in Genesung übergehen. Dass nach subkutaner Applikation beim Kaninchen gelegentlich Erysipel auftritt, haben wir bereits oben (p. 721) erwähnt. Injiziert man Kaninchen den Kokkus in das Blut, so gehen die Tiere unter Auftreten eitriger Entzündungen, namentlich der Gelenke, sowie unter Bildung metastatischer eitriger Herde und Infarkte, namentlich in den Nieren, zu Grunde. Orth und Wyssokowitsch⁴ fanden, dass, wenn man den Kaninchen vor der Staphylokokkeninjektion in das Blut eine Verletzung der Herzklappen macht (durch Einführung eines Instrumentes in die Carotis), die Staphylokokken sich dann in dem verletzten Endokard ansiedeln und akute ulceröse Endokarditis veranlassen. Ribbert⁵ gelang die experimentelle Erzeugung dieser Affektion auch ohne vorherige Klappenverletzung, und zwar gelang sie dadurch, dass er sehr kleine Kartoffelbröckchen den Tieren injizierte, die mit Staphylokokkuskultur imprägniert waren. Diese Tierversuche wurden angestellt, nachdem man beim Menschen in Fällen von ulceröser Endo-

¹ Vergl. z. B. v. Magnus. Centr. f. Gynäkol. 1902; Fornaca. Clin. med. Ital. 1904 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. p. 768).

² M. Neisser und Wechsberg. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 299 ff.

³ Wechsberg. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 857.

⁴ Orth und Wyssokowitsch. Centr. f. d. med. Wiss. 1885. No. 33; Virch. Arch. Bd. 103. 1886.

⁵ Ribbert. Fortschr. d. Med. 1886. No. 1.

karditis (die [nach Baumgarten] in den meisten Fällen wohl als Lokalisation eines von einem anderen Herde eingeleiteten Allgemeinleidens auftritt) Staphylokokken in den Klappenwucherungen nachgewiesen hatte. Ebenso haben sich die Staphylokokken später auch bei verruköser Endokarditis auffinden lassen.¹ Über die experimentelle Erzeugung amyloider Degeneration durch Einverleibung von Staphylokokken in den Tierkörper (und durch andere Beeinflussungen desselben) orientiert die Arbeit von Schepilewsky.²

Künstliche Immunisierung von Versuchstieren gegen Staphylokokkeninfektion gelang zuerst (1888) Héricourt und Richet: die Autoren immunisierten Hunde durch Verimpfung abgeschwächter Staphylokokkenkulturen; das Blutserum der so behandelten Tiere besass immunisierende Fähigkeit (cf. oben p. 338). Über künstliche Erzeugung von Antikörpern gegen die oben (p. 727) genannten Gifte Leukocidin und Staphylolysin haben wir oben (p. 342) bereits berichtet. Über Immunisierung gegen Staphylokokkeninfektion vergl. auch Petersen³, sowie Pröscher.⁴

Was die Frage der Agglutinationsreaktion (cf. oben p. 371 ff.) bei der Staphylokokkeninfektion angeht, so beobachteten Nicolas und Lesieur⁵ agglutinierende Eigenschaft an dem Serum einer Ziege, welche sie durch Behandlung mit *Staphylococcus aureus*-Kultur immunisiert hatten; die genannte Eigenschaft bezog sich zunächst speciell auf den zur Immunisierung benutzten Kulturstamm; von anderen Stämmen wurden manche nicht agglutiniert. Kolle und Otto⁶ stellten dann an dem Serum von Kaninchen, die mit abgetöteten Agarkulturen pyogener Staphylokokken immunisierend vorbehandelt waren, hohe agglutinierende Eigenschaften gegenüber menschenpathogenen Staphylokokken fest, und sie empfehlen solches Serum zur Differenzierung derselben von saprophytischen Kokkenarten mit Hülfe der Agglutination. Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch Pröscher.⁷ Über agglutinierende Fähigkeit des Blutserums von Osteomyelitiskranken (cf. oben p. 726) gegenüber Staphylokokken hat Giani⁸ berichtet.

¹ E. Fraenkel und Sänger. Virch. Arch. Bd. 108. 1887.

² Schepilewsky. Centr. f. Bakt. I. Bd. 25. 1899. p. 849 ff.

³ Petersen. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 19. 1897.

⁴ Pröscher. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 37. 1904. p. 295.

⁵ Nicolas und Lesieur. Soc. de biol. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 31. p. 158.

⁶ Kolle und Otto. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 374 ff.

⁷ Pröscher. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 195 ff.

⁸ Giani. Giorn. della R. acc. di med. di Torino. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. p. 740.

Beitzke¹ stellte bei einer grösseren Reihe von menschlichen Leichen (und auch bei anscheinend gesunden Personen) die Anwesenheit von Agglutininen gegenüber Staphylokokken im Blute fest und konnte in allen diesen Fällen entweder Staphylokokken durch die Kultur im Blute nachweisen oder eitrige Entzündungsherde ermitteln.² Über die Sero-diagnostik der Staphylokokkenkrankungen vergl. auch Bruck, G. Michaëlis und E. Schultze.³

Dem *Staphylococcus pyogenes aureus* steht in seinem Kulturverhalten ein Mikrokokkus sehr nahe, der als die Ursache der *Botryomykose* beim Pferde angesehen wird. Es handelt sich⁴ um eine namentlich an dem Samenstrang kastrierter Pferde häufig vorkommende Wundinfektion, welche zu chronischen, derb fibrösen und fistulösen entzündlichen Veränderungen des Gewebes führt. Der genannte Mikrokokkus (*Botryomyces*⁵ Bollinger, *Micrococcus ascoformans* Johné, *Botryococcus ascoformans* Kitt), welcher zu kugelförmigen, durch eine Kapsel begrenzten Körnerhaufen im Gewebe gruppiert ist, wurde 1869 von Bollinger entdeckt. Weiteres siehe bei Kitt (l. c.), ferner in der zusammenfassenden Übersicht von Schneidemühl.⁶

b. Der *Staphylococcus pyogenes albus*.

Der *Staphylococcus pyogenes albus* (J. Rosenbach⁷) ist vielleicht nur als Varietät des *Staphylococcus aureus* aufzufassen. Er zeigt weisse, nicht gelbe Kulturen, ist etwas weniger giftig für den Tierkörper als der *Staph. aureus*. Im Übrigen gleicht er dem letzteren vollständig. (Siehe über sein Vorkommen auch p. 726.)

c. Der *Streptococcus pyogenes*.

Manche Eiterungen haben die Tendenz, sich auf dem Wege der Lymphbahnen fortzupflanzen, Lymphangitis, Lymphadenitis zu be-

¹ Beitzke. Verh. d. Deutschen path. Ges. Breslau. Sept. 1904. p. 154 ff.

² Allerdings wurden in einigen Fällen auch derartige Herde gefunden, ohne dass das Serum Staphylokokken agglutinierende Eigenschaften besass.

³ Bruck, G. Michaëlis und E. Schultze. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 50. 1905. p. 144 ff.

⁴ Vergl. Kitt, Bakterienkunde etc. 4. Aufl. Wien. 1903. p. 477 ff.

⁵ ὁ βότρυς, *vos* = die Traube (gestielte Geschwülste in der Medicin).

⁶ Schneidemühl. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 271 ff. (Hier auch die Literatur.)

⁷ J. Rosenbach. l. c. (Siehe „*Staphylococcus aureus*“.)

wirken. Diese „phlegmonösen“ Eiterungen sind es, bei welchen der (von J. Rosenbach¹ zuerst aus Eiter reinkultivierte) *Streptococcus pyogenes* regelmässig angetroffen wird.

Handelt es sich hier häufig um lokal bleibende Ansiedlung des Streptokokkus, die bei geeigneter (operativer) Behandlung oder auch ohne eine solche gelegentlich zur Heilung gelangt, so findet sich der *Streptococcus pyogenes* auf der anderen Seite auch, und zwar ausserordentlich häufig, als der Vermittler schwerer allgemeiner metastatischer, eitriger Prozesse (Pyäemie), welche gewöhnlich mit dem Tode endigen (cf. oben p. 318). So sehen wir bei der puerperalen Pyäemie² den Streptokokkus³ im Blute⁴ kreisen, die Nierengefässe embolisieren und dort metastatische Eiterungen veranlassen; wir sehen ihn schwere Gelenkentzündungen bewirken, schwere akute Endokarditis, gelegentlich auch akute Osteomyelitis⁵, schwere enteritische Erscheinungen⁶ veranlassen u. s. f. Die Infektionspforte kann hierbei eine ganz verschiedene sein. Bei der puerperalen Pyäemie geschieht der Eintritt der Streptokokken durch

¹ J. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden. Bergmann. 1884. p. 22.

² Über die Frage der Entstehung des Puerperalfiebers siehe die Arbeit von A. Hegar (Münch. med. Wochenschr. 1901. p. 1467 ff.).

³ Ausser dem *Streptococcus pyogenes* kommen für die Entstehung der puerperalen Pyäemie gelegentlich auch andere Mikroorganismen in Frage, an erster Stelle Staphylokokken (vergl. Wadsworth. Studies from the department of path. etc. Columbia University N. Y. vol. 8. 1901/02. p. 27; v. Magnus [citirt oben p. 727]; Martini. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1307 ff.).

⁴ Petruschky (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 109) entnimmt zum Zwecke der bakteriologischen Untersuchung des Blutes septisch Inficierter (wegen der Prognose bei positivem Befund siehe oben p. 317, Anm. 6, sowie Lenhartz [Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. 1903. p. 194]) das Blut mittels sterilisierter Schröpfköpfe. Die pyogenen Kokken gehen bei der Gerinnung des Blutes in das sich abscheidende Serum mit über. Das letztere wird dann zur Anlegung von Kulturen benutzt, ferner (in einer Quantität von 0,5—2,0 ccm) weissen Mäusen in die Bauchhöhle gespritzt. Sind hochvirulente Streptokokken vorhanden, so sterben die Tiere in kurzer Frist an Streptokokken-Septicaemie. Bereits vor dem Tode der Tiere können in ihrem Blute die Streptokokken (durch direkte Kulturaussaat eines Tröpfchens Schwanzblut) nachgewiesen werden. — Wegen der Technik der Blutuntersuchung siehe auch oben p. 303.

⁵ Siehe oben p. 726, Anm. 2.

⁶ Die erste derartige Mitteilung hat Beck (Deutsche med. Wochenschr. 1892. p. 902) gemacht; es handelte sich um einen choleraverdächtigen Fall, welcher eine Frau betraf; im Darm ebenso wie im Blute fanden sich Streptokokken. — Über Streptokokkenenteritis bei Säuglingen siehe unten p. 735.

die offenstehenden Uterusgefäße. In vielen Fällen (z. B. bei Scharlach, wo wir sehr häufig „sekundäre“ Infektionen durch Streptokokken auftreten sehen; cf. oben p. 577) dürfte die erkrankte (und dadurch wohl leichter durchgängige) Rachenschleimhaut¹ als Infektionsporte fungieren.

Auch in der gesunden Mundhöhle (auf den Mandeln etc.) wird der Streptococcus pyogenes regelmässig angetroffen.²

Der Streptococcus pyogenes ist in seinem gesamten Verhalten in künstlichen Kulturen und auch Tieren gegenüber durch nichts unterschieden von dem Streptokokkus des Erysipels, den wir oben (p. 718) betrachteten. Er wird deshalb mit diesem ganz allgemein für identisch³ angesehen.

Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der Streptococcus pyogenes (wie der Erysipelstreptokokkus). Ein Photogramm des Streptococcus pyogenes bei 1000facher Vergrösserung zeigt Taf. I, Fig. 4. Das Photogramm Taf. XIII, Fig. 78, oberflächliche Streptokokkenkolonien auf der Agarplatte darstellend, wurde bereits oben (p. 719) besprochen.

Streptokokkenkulturen neigen im Allgemeinen sehr dazu, bei fortgesetzter Züchtung auf künstlichen Nährböden zu degenerieren; sie verlieren allmählich die Fähigkeit kräftig zu wachsen, sind schliesslich gar nicht mehr übertragbar. Nach Erfahrungen von Petruschky⁴

¹ Lemoine (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 880) fand in 142 Fällen von akuter, nicht diphtherischer Angina, in denen er das Untersuchungsmaterial (nach vorhergehender Kauterisation der Einstichstelle) mittels einer Pipette aus der Mitte der Mandel entnahm, konstant den Streptococcus pyogenes; derselbe fand sich 128 Mal allein (ohne andere Bakterienarten), 11 Mal mit Staphylokokken, 3 Mal mit Bacterium coli zusammen. — In vereiterten tuberkulösen Halslymphomen fand v. Brunn (1903. Autorreferat Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. p. 727) stets Streptokokken, z. T. mit anderen Bakterienarten zusammen.

² Vergl. Hilbert. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 381 ff.; Herzberg. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 18 (Untersuchung aus der Heubner'schen Kinderklinik in Berlin, betreffend die Mundhöhle von Säuglingen, die mit Ammenmilch ernährt wurden).

³ E. Fraenkel hat als einer der Ersten eine schlagend beweisende Illustration für diese Identität publiziert (Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. No. 25). Er kultivierte aus peritonitischem Eiter in zwei Fällen Streptokokken, die, auf das Kaninchenohr kutan verimpft, typisches Erysipel erzeugten. Auch von R. Koch und Petruschky (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 477 ff.) wird die Frage der Identität des Eiter- und des Erysipelstreptokokkus durchaus bejaht.

⁴ Petruschky. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. p. 552.

kann man die Übertragbarkeit der Kulturen und sogar ihre Virulenz für Versuchstiere (cf. weiter unten) dadurch vortrefflich konservieren, dass man Stiehkulturen in Nährgelatine anlegt, dieselben 2 Tage lang bei 22° C. hält und dann im Eisschranke aufbewahrt. Petruschky konstatierte an derartigen Kulturen nach 6 Monate langer Aufbewahrung im Eisschranke völlig erhaltene Virulenz. — In streptokokkenhaltigem Eiter, der (in dünnen Schichten) der Austrocknung an der Luft überlassen wird, scheinen sich die Streptokokken gelegentlich mehrere Monate lang lebensfähig und virulent halten zu können.¹

Über die Frage der Giftbildung durch die Streptokokken orientieren die Arbeiten von Besredka², Marmorek³, Schlesinger⁴, Simon.⁵ Danach sind giftig wirkende Körper wesentlich innerhalb der Zellen der Streptokokken vorhanden bzw. an sie gebunden; unter Umständen werden aber auch giftige Substanzen ausgeschieden (z. B. auch hämolytisch wirkende; cf. oben p. 87), die sich dann in dem Kultursubstrat (Bouillon) gelöst finden.

Wir haben oben (p. 718 ff.) den „Streptokokkus des Erysipels“ und vorstehend den „Streptococcus pyogenes“ besprochen und mehrfach betont, dass es sich hier um identische Dinge handelt. Es erhebt sich nun die Frage, ob die in der Natur, und speciell die beim Menschen zu findenden pathogenen Streptokokken überhaupt einer einzigen Art angehören, oder ob eine Unterscheidung differenter Arten hier möglich ist. v. Lingelsheim⁶, Kurth⁷, Behring⁸, Knorr⁹ haben sich in dem letzteren Sinne ausgesprochen. Kultiviert man nämlich Streptokokken in Bouillon, so findet man bei der mikroskopischen Untersuchung der entstehenden Vegetation meist, dass dieselbe aus sehr langen, vielgliedrigen Ketten besteht (cf. oben p. 719). In seltneren Fällen besteht die Vegetation aus ganz kurzen Streptokokkenketten. v. Lingelsheim und Behring haben hiernach unterschieden zwischen *Streptococcus longus* und *Streptococcus brevis*.

¹ Vergl. A. Holst (Autorreferat Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 771).

² Besredka. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 880 ff.

³ Marmorek. Ebenda. 1902. p. 169 ff.; Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 12.

⁴ Schlesinger. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 428.

⁵ Simon. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1903. p. 308 ff.

⁶ v. Lingelsheim. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891; Bd. 12. 1892.

⁷ Kurth. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 7. 1891.

⁸ Behring. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 6.

⁹ Knorr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893.

Der letztere, der *Streptococcus brevis*, spielt nach der Ansicht der genannten Autoren in der Pathologie des Menschen keine oder nur eine sehr geringe Rolle; auch für Tiere (Kaninchen und weisse Mäuse) zeigte er sich nicht pathogen. Die Autoren fanden ihn ausserdem durch makroskopisch sichtbares Wachstum auf Kartoffeln und ferner dadurch von anderen Streptokokken unterschieden, dass er die Gelatine etwas verflüssigt.

Der *Streptococcus longus* hingegen ist es, welcher für die menschliche Pathologie so ausgedehnte Bedeutung hat (cf. oben).

Die genannte Unterscheidung eines *Streptococcus longus* von einem *brevis* wird übrigens nicht allgemein acceptiert. Nach Aronson¹ kann man durch steigende Zusätze von Traubenzucker zu der Nährbouillon ($\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ %) die letztere so beeinflussen, dass die Streptokokken darin immer kürzere Verbände bilden. Vincent² findet, dass in alkalischer Bouillon kürzere, in saurer längere Ketten entstehen.

Lässt man die Frage dieser Differenzierung bezw. der Existenz eines besonderen *Streptococcus brevis* bei Seite, betrachtet man die menschenpathogenen Streptokokken (die im Allgemeinen gleichwertig als „*Strept. erysipelatos*“, „*Strept. pyogenes*“, „*Strept. longus*“ bezeichnet werden können), so muss betont werden, dass verschiedene Kulturen eine ganz verschiedene Virulenz besitzen können. Als Reagens hat sich in dieser Beziehung am brauchbarsten die weisse Maus erwiesen (cf. auch oben p. 730, Anm. 4). Nach subkutaner Einverleibung kleiner Quantitäten sehr virulenter Bouillonkultur gehen diese Tiere nach 3—4—6 Tagen zu Grunde. Man findet Eiterung an der Infektionsstelle und eine durch die Streptokokken veranlasste Septicaemie; die Milz ist vergrössert. Ist die Virulenz geringer, so wird die Krankheitsdauer verlängert, und es können sich dann auch Eiterherde in den Organen finden. Der Tod tritt dann manchmal erst nach Wochen oder sogar Monaten ein. Nach Behring³ soll eine gewisse Beziehung zwischen dem Virulenzgrade und dem Aussehen der Bouillonkultur bestehen: Je mehr der *Streptococcus longus* die Neigung zeigt, sich in seinen Vegetationen in der Nährbouillon zu fest verfilzten Haufen zusammenzuballen, desto mehr virulent ist er nach Behring für weisse Mäuse. Für die sich fest zusammenballenden,

¹ Aronson. Berl. klin. Wochenschr. 1896. No. 32; vergl. ebenda 1902. No. 42.

² Vincent. Arch. de méd. exp. etc. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 399.

³ Behring. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 6. p. 194.

sehr virulenten Streptokokken hat Kurth¹ den Namen „*Streptococcus conglomeratus*“ erfunden. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass die letztere Bezeichnung nicht etwa eine für sich abzugrenzende Art bedeutet.

Für Kaninchen sind die langen Streptokokken ebenfalls pathogen (vergl. auch oben p. 720). Auch hier schwankt die Virulenz ausserordentlich. Bei subkutaner Einverleibung können die Tiere an schnell (in wenigen Tagen) verlaufender Septicaemie sterben, oder aber es kann sich auch ein längerer Krankheitsprocess an diese Infektion anschliessen; stirbt das Tier dann nach Wochen, so findet man Eiterherde in den Organen, eitrige Pleuritis und Perikarditis etc. Bei kutaner Einverleibung bekommen die Kaninchen meist erysipelatöse Affektionen (vergl. oben p. 720). Bei geringerer Virulenz des Impfmateri als kann die Entwicklung des Erysipels ausbleiben.² Es hat sich übrigens herausgestellt, dass eine Kultur, die für Kaninchen besonders virulent ist, deshalb nicht auch für Mäuse besonders virulent zu sein braucht, und umgekehrt. Dass für Kaninchen hochvirulente Streptokokkenkulturen für den Menschen ganz unschädlich sein können, wurde von R. Koch und Petruschky³ festgestellt (vergl. oben p. 321).

Was die Frage der Abgrenzung verschiedener menschenpathogener Streptokokkenarten weiter angeht, so soll hier noch auf folgende Forschungsgebiete aufmerksam gemacht werden:

Bei dem akuten Gelenkrheumatismus hat man in den Krankheitsprodukten vielfach Streptokokken gefunden. Manche Autoren treten dafür ein, dass es sich hier um spezifische, von dem *Streptococcus longus* zu trennende Mikroorganismen handelt; andere Autoren bestreiten dies. Wir wollen hier auf dieses Gebiet nicht eingehen; zur Orientierung sei auf die Arbeiten von Menzer⁴, F. Meyer⁵, Philipp⁶ verwiesen.

¹ Kurth. l. c. — Der Autor fand solche Streptokokken ausschliesslich bei schweren Scharlachfällen.

² v. Lingelsheim (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 12. 1892. p. 317) konnte das Erysipel in solchen Fällen oft noch dadurch hervorrufen, dass er an der geimpften Stelle (er benutzte [cf. auch oben p. 720] das Ohr des Kaninchens) Kreislaufstörungen herstellte (Anbringung eines Kollodium- oder Heftpflasterstreifens).

³ Petruschky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 144; Koch und Petruschky. Ebenda. p. 478.

⁴ Menzer. Deutsche med. Wochenschr. 1901. p. 97.

⁵ F. Meyer. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 46. 1902.

⁶ Philipp. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 76. 1903. p. 150 ff.

Escherich¹ nimmt als Ursache mancher Fälle von Säuglingsdiarrhöe einen besonderen „*Streptococcus enteritidis*“ an, welcher nach Gram (p. 171 ff.) färbbar ist und kulturell dem *Diplococcus pneumoniae* (cf. weiter unten) nahesteht. Die Gelatine, auf welcher der Kokkus im Übrigen nur spärlich wächst, wird leicht verflüssigt. Weisse Mäuse erkranken nach subkutaner Einverleibung an Vergiftungserscheinungen mit heftigen Diarrhöen.

Menge und Krönig², ebenso Norris³ statuieren eine Verschiedenheit der menschenpathogenen Streptokokkenarten nach dem Verhalten dem freien Sauerstoff gegenüber. Obligat anaërobe Streptokokken finden sich nach den erstgenannten Autoren häufig als saprophytische Bewohner der Vagina; sie können aber auch (bei jauchiger Peritonitis) die Rolle echter Parasiten übernehmen.

Lenhartz⁴ und Schottmüller⁵ trennen von dem *Streptococcus longus* einen „*Streptococcus mitior*“, einen „kleinen“ Streptokokkus, welcher sich namentlich in Fällen von Endokarditis (meist bei chronischen Fällen), ferner bei Conjunctivitis, akuter Rhinitis, Thrombophlebitis nach Otitis media, in Lungenabscessen, bei Empyem der Pleura, Perikarditis, Pylephlebitis, Peritonitis, akuter Enteritis (in den Fäces) etc. fand. Nie fand er sich bei Erysipel, Scharlach, Phlegmone, malignen septischen Infektionen; hier fand sich der *Streptococcus longus*. Bei Befund des *Str. mitior* war das Krankheitsbild gewöhnlich verhältnismässig mild. Nach Schottmüller zeigt der genannte Streptokokkus für Tiere nur geringe Pathogenität; von dem *Streptococcus longus* ist er nach dem Autor durch die Kultur auf Blutagar (cf. oben p. 202, 303) zu unterscheiden: der *Strept. longus* bildet auf den Platten graue Kolonien mit durchsichtigem Hof (Er-

¹ Escherich. Wien. klin. Wochenschr. 1897. No. 42 (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. p. 27). Siehe auch die aus dem Escherichschen Institut stammenden Arbeiten von Hirsh (Centr. f. Bakt. I. Bd. 22. 1897. p. 369 ff.), Libman (Ebenda. p. 376 ff.), Spiegelberg (Ebenda I. Bd. 24. 1898. p. 49 ff.). Wie der letztgenannte Autor bemerkt, zeigten die in verschiedenen Krankheitsfällen der in Rede stehenden Art anzutreffenden Streptokokken wieder Differenzen von einander, sodass also die Bezeichnung „*Streptococcus enteritidis*“ vielleicht keinen bestimmten Artbegriff darstellt.

² Menge und Krönig. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 9. 1899.

³ Norris. Journ. of med. research. July 1901.

⁴ Lenhartz. cf. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. 1903. p. 252, 311.

⁵ Schottmüller. Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 849 ff. — Der Autor (l. c. p. 909) beschreibt ferner einen „*Streptococcus mucosus*“, welcher nach ihm (s. auch Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 1619) u. a. als Erreger epidemischer Genickstarre auftritt.

scheinung der Hämolyse: Entfärbung des Blutes), der Strept. mitior wächst langsamer, bildet grüne Kolonien ohne Hof. Gewisse Schwierigkeiten macht mitunter seine Differenzierung von dem Diplococcus pneumoniae.¹

Die Frage, ob und inwieweit beim Menschen mit dem Überstehen von Streptokokkeninfektionen Immunität erworben wird, ist heute noch nicht abschliessend zu beantworten.² Die künstliche Immunisierung von Tieren bietet gewisse Schwierigkeiten. v. Lingelsheim³ erreichte die Immunisierung von Mäusen dadurch, dass er den Tieren zunächst Streptokokkenkultur, die durch Einwirkung von Jodtrichlorid erheblich abgeschwächt war, später dann weniger abgeschwächte Kultur einbrachte. Marmorek⁴ immunisierte grössere Tiere (Pferde etc.) durch Einverleibung steigender Dosen lebender, sehr virulenter Kultur. Mit dem Serum der immunisierten Tiere gelang es dem Autor die Immunität auf normale Tiere (Kaninchen) zu übertragen, und er stellte auch bereits Versuche an, in Fällen von Streptokokkenkrankung des Menschen (Erysipel, Puerperalfieber etc.) dieses Serum therapeutisch zu verwerten (Blutserumtherapie; cf. oben p. 339 ff.). Bei der Nachprüfung der Marmorekschen Angaben kam dann (1896) Petruschky⁵ zu dem Resultat, dass eine sichere Grundlage für die Serumtherapie der Streptokokkeninfektionen durch Tierversuche bisher nicht gegeben sei. Auch bei Versuchen an Menschen (R. Koch und Petruschky⁶), welche z. T. auch mit originalem Marmorekschen Serum angestellt wurden, wurden spezifische Wirkungen (Schutz gegen nachfolgende Erysipelinfektion) nicht erzielt. In der Zukunft haben sich dann eine grössere Reihe von Autoren mit der Frage der Gewinnung immunisierenden bzw. zu Heilzwecken zu benutzenden Streptokokkenserums beschäftigt. Denys und Leclef⁷ immunisierten Kaninchen durch in das Ohr geschehende Einspritzungen steigender Dosen Bouillonkultur; es gelang ihnen auch Pferde zu immunisieren; das ge-

¹ Schottmüller. l. c. p. 911; vergl. auch E. Fraenkel. Münch. med. Wochenschr. 1905. p. 1868.

² cf. v. Lingelsheim. Handbuch d. path. Mikroorg. von Kolle und Wassermann. Bd. 4. 1904. p. 1187.

³ v. Lingelsheim. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891. p. 357.

⁴ Marmorek. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 606 ff.

⁵ Petruschky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 485 ff.; siehe auch die Orig.-Mitt. im Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 173.

⁶ R. Koch und Petruschky. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 481.

⁷ Denys und Leclef. La Cellule. t. 11. 1895; Bull. de l'acad. roy. de Belg. 1895 (Autorref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. p. 685, 686).

wonnene Serum verwandten sie — angeblich mit günstigem Erfolge — bei Streptokokkeninfektionen des Menschen. van de Velde¹ erkannte (1897) als Erster die Wichtigkeit, für therapeutische Zwecke Sera zu verwenden, bei deren Herstellung nicht ein einziger Streptokokkenstamm zur Immunisierung der Tiere benutzt wird, sondern mehrere Stämme verschiedener Provenienz. Er hatte nämlich gefunden, dass das Serum eines mit Stamm A immunisierten Tieres wohl gegen die Infektion mit Stamm A, aber nicht gegen die mit Stamm B schützte; entsprechend schützte Serum B wohl gegen Infektion mit Stamm B, aber nicht gegen Stamm A. Ebenso agglutinierte (cf. oben p. 371 ff.) Serum A nur den Stamm A, Serum B nur den Stamm B. Wurde das serumliefernde Tier aber zum Zwecke der Immunisierung sowohl mit Stamm A wie mit B behandelt, so hatte nachher sein Serum die Eigenschaft, beide Stämme zu agglutinieren. van de Velde nannte solche Sera „polyvalente“ (cf. oben p. 397). Auch Tavel² hat nach diesem Princip Streptokokkenserum hergestellt. Aronson³ verwandte zur Immunisierung der das Serum liefernden Pferde in der Virulenz steigende Streptokokkenskulturen; die Steigerung der Virulenz war durch Tierpassagen (cf. oben p. 322) erreicht. Ausser den so gewonnenen Antikörpern besitzt das von der „Chem. Fabr. auf Aktien (vorm. E. Schering)“ in Berlin in den Handel gebrachte Aronsonsche „Antistreptokokkenserum“ neuerdings noch einen zweiten Anteil von Antikörpern, der durch Behandlung von Pferden mit Streptokokken gewonnen wird, die direkt von Streptokokkeninfektionen des Menschen — ohne Tierpassage — stammen.⁴ Es liegt also hier ebenfalls ein „polyvalentes“ Streptokokkenserum vor. Menzer⁵, nach dessen Angaben die Firma E. Merck⁶ in Darmstadt ein für therapeutische Zwecke bestimmtes Streptokokkenserum herstellt, verwendet zur Immunisierung der Tiere nur Streptokokkenkulturen, die direkt und frisch von dem erkrankten Menschen stammen. Menzer⁷ tritt lebhaft für die Behandlung des Gelenkrheumatismus (cf. oben

¹ van de Velde. Arch. de méd. exp. 1897. — cf. auch den Originalbericht Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. p. 688.

² cf. Tavel und Krumbein. Korr.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1901. No. 8 (ref. Baumgartens Jahresber. 1901. p. 18).

³ H. Aronson. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 42, 43.

⁴ H. Aronson. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 442; siehe ferner Prospekt der oben genannten Firma vom Juli 1903.

⁵ Menzer. Mehrere Arbeiten 1902 (cf. Baumgartens Jahresber. 1902. p. 578 ff.); Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 1128.

⁶ E. Mercks Jahresberichte. 1902. p. 153.

⁷ Menzer. Münch. med. Wochenschr. 1904. p. 1461 ff.

p. 734) mit Streptokokkenimmunserum ein. Bumm¹ empfiehlt das Serum zur Behandlung von Streptokokkeninfektionen im Puerperium, so lange noch keine krankhaften Veränderungen der Gewebe (Phlegmonen etc.) bestehen. Ein abschliessendes Urteil über den Wert der Serumtherapie der Streptokokkenkrankungen des Menschen ist heute noch nicht zu geben.

Eine grössere Reihe von Untersuchungen liegen über die Frage der Agglutination (cf. oben p. 371 ff.) der Streptokokken vor. Es sei hier zur Orientierung u. a. auf die Arbeiten von van de Velde², F. Meyer³, Aronson⁴, Neufeld⁵, H. Fischer⁶, ferner auf die zusammenfassende Darstellung von v. Lingelsheim⁷ verwiesen. Festgestellt ist ganz allgemein, dass die künstliche Immunisierung eines Tieres mit einem bestimmten Streptokokkenstamm ein Serum liefert, welches diesen bestimmten Stamm in gewissen höheren Verdünnungsgraden agglutiniert, während andere Stämme weniger oder auch gar nicht beeinflusst werden (vgl. oben p. 737). Ferner ist feststehend, dass durch wiederholte Tierpassage (die z. B. zum Zwecke der Virulenzsteigerung vorgenommen wird) die Agglutinierbarkeit eines vom erkrankten Menschen gewonnenen Streptokokkenstammes geändert wird; der Stamm nimmt bei der Passage durch den Tierkörper andere Eigenschaften an. Bei diesem Stande der Dinge kann von einer systematischen Benutzung der Agglutinationsreaktion zur Erkennung der Streptokokkenkrankungen (im Sinne der Widalschen Reaktion bei Typhus; cf. p. 541 ff.) heute noch keine Rede sein. Was übrigens die Methode der Agglutinationsreaktion bei Streptokokken angeht, so müssen die Kulturen in bestimmter Weise vorbereitet sein.⁸ —

¹ Bumm. Berl. klin. Wochenschr. 1904. p. 1149.

² van de Velde. Citat siehe oben p. 737.

³ F. Meyer. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 752.

⁴ H. Aronson. Berl. klin. Wochenschr. 1902. No. 42, 43; Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 440 ff.

⁵ Neufeld. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 161 ff.

⁶ H. Fischer. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 37. 1904. p. 449 ff. (Arbeit aus dem Institut von Tavel, Bern).

⁷ v. Lingelsheim. Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 4. 1904. p. 1195 ff.

⁸ Vergl. oben p. 373, 374. — Salge (1902. Orig.-Ber. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 32. p. 643) empfiehlt in Anlehnung an das Kochsche Verfahren bei Tuberkelbacillen (cf. oben p. 492) folgende Methode: Die Streptokokken werden mit etwas Natronlauge im Achatmörser zerrieben, die Flüssigkeit mit physiologischer Kochsalzlösung bis zu einer opaleszierenden, gleichmässig getrübbten Flüssigkeit verdünnt. — Aronson (Deutsche med. Wochenschr.

Vorstehend haben wir uns mit menschenpathogenen Streptokokken beschäftigt. Im Anschlusse daran soll hier noch eine tierpathogene Streptokokkenart kurz besprochen werden, der „*Streptococcus equi*“, Erreger der Druse des Pferdes.

Die Druse des Pferdes (Kropf, Adenitis equina, *Coryza contagiosa equorum*, franz. gourme) ist eine vorwiegend junge Pferde befallende, ansteckende, fieberhafte, gewöhnlich mit eitrigem Katarrh der Nasenschleimhaut und des Rachens beginnende, meist zur Vereiterung der benachbarten Lymphdrüsen führende Erkrankung, welche entweder auf die genannten Veränderungen beschränkt bleibt oder zu metastatischen Eiterungen in den Organen, zur Pyaemie, führt. Auch die Haut sowie der Darm können zur Infektionspforte werden. Als Ursache der genannten Erkrankung wurde fast gleichzeitig (1887) und unabhängig von einander durch Schütz¹ in Berlin, Sand und Jensen² in Kopenhagen, Poels³ in Rotterdam ein Streptokokkus (*Streptococcus equi*) ermittelt⁴, der mikroskopisch namentlich in dem Drüseneiter leicht festzustellen, aber auch im Nasenschleim nachzuweisen ist. Reinkulturen sind ebenfalls am besten aus dem Abscess-eiter zu gewinnen. Als Nährboden zur Gewinnung der Kultur direkt aus dem erkrankten Körper hat sich am zweckmässigsten erstarrtes Blutserum erwiesen. Im Übrigen wächst der Kokkus auch auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden. Er färbt sich u. a. nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.). Wegen der biologischen Eigenschaften des *Streptococcus equi* sei im Übrigen auch auf die Studie von Cappelletti und Vivaldi⁵ verwiesen. Bei jungen Pferden vermochten die oben genannten Entdecker des Streptokokkus durch Impfung von Reinkulturen des letzteren in die Nasenschleimhaut die Druseerkrankung künstlich zu erzeugen. Von anderen

1903. p. 440) impft $\frac{1}{2}$ l Bouillon mit der betreffenden Kultur, stellt sie bei 37° C. auf, schüttelt während der Kultivierung jede halbe Stunde energisch durch; nach 6—7 Stunden des Wachstums wird die dann diffus getrübbte Kulturbouillon mit Formalin (cf. oben p. 372, 544) 1:1000 versetzt und so zur Anstellung der Reaktion verwendet. — Neufeld (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 176) empfiehlt das von R. Koch bei Rotzbacillen angewandte, von Kleine (cf. oben p. 518) beschriebene Vorgehen zur Herstellung der für die Agglutinationsreaktion zu benutzenden Bakterienflüssigkeit.

¹ Schütz. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1888. p. 427 ff.

² Sand und Jensen. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 13. 1888.

³ Poels. Fortschr. d. Med. 1888. p. 4 ff.

⁴ Vergl. auch den zusammenfassenden Bericht über die Ätiologie der Krankheit von Lüpke (Centr. f. Bakt. Bd. 5. 1899. p. 44 ff.).

⁵ Cappelletti und Vivaldi. Ann. d'ig. sper. 1898. p. 104 ff.; Arch. f. Hyg. Bd. 34. 1899. p. 1 ff.

Versuchstierspecies haben sich besonders empfänglich für die künstliche Infektion Mäuse erwiesen; nach subkutaner Applikation entsteht an der Impfstelle Eiterung, und weiterhin entwickeln sich metastatische Processe auf dem Wege der Lymph- und Blutbahn, die die Tiere nach wenigen Tagen töten; es kann sich auch chronische Erkrankung anschliessen. Das Vorstehende gilt für graue Haus- und weisse Mäuse; Feldmäuse sind nach Kitt¹ mit dem Drusestreptokokkus nicht tödlich zu inficieren; sie zeigen nur lokale Erscheinungen (Infiltration und Nekrose). Bei Kaninchen entsteht nach kutaner Impfung am Ohr Erysipel (cf. oben p. 720, 734). Im Übrigen sind Kaninchen sowie Meerschweinchen viel weniger empfänglich für die Infektion als Mäuse. Von der Druseerkrankung genesene Pferde sollen einen gewissen Immunitätszustand darbieten. Über künstliche Immunisierung von jungen Pferden durch intravenöse Behandlung mit Reinkultur des Streptokokkus haben Sand und Jensen berichtet. Auch serumtherapeutische Versuche sind bereits angestellt worden.²

Über die systematische Stellung des *Streptococcus equi* sind die Autoren noch nicht einer Meinung. So viel ist jedenfalls sicher, dass er dem *Streptococcus longus* (cf. oben p. 732) sehr nahe steht, wenn er nicht, wie z. B. Cappelletti und Vivaldi annehmen, mit ihm identisch ist. Auf Differenzen in der Pathogenität für Versuchstiere, die sich beim Vergleiche bestimmter Kulturstämme des Drusestreptokokkus und des *Strept. pyogenes* bzw. *erysipelatos* des Menschen ergeben, kann bei der sehr wechselnden Virulenz von Streptokokkenstämmen (vgl. oben p. 733) natürlich kein entscheidender Wert in der Beurteilung der systematischen Stellung gelegt werden. Es sei hier noch erwähnt, dass, wie Aronson³ angibt, die unmittelbar aus dem Organismen des erkrankten Pferdes gezüchteten Drusestreptokokken durch die (oben genannte) hervorragende Virulenz für Mäuse ausgezeichnet sind und hierdurch von den direkt aus dem menschlichen Körper gewonnenen Streptokokken sich unterscheiden.

¹ Kitt. Bakterienkunde u. s. w. 4. Aufl. Wien. 1903. p. 386, 387.

² Vergl. u. a. Pflanz. 1901 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 30. p. 42); Jelkmann. 1903 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. p. 366).

³ H. Aronson. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 440.

34. Die Bakterien der Pneumonie.

Die ersten Bakterienbefunde bei der Pneumonie wurden von Klebs¹ (1875) erhoben; dann folgte Eberth²; und R. Koch³ war dann der Erste, welcher (1881) die in einem Falle von Pneumonie (nach Recurrens) in den Schnitten der Lunge und der Nieren aufgefundenen Bakterien photographisch fixierte. C. Friedländer⁴ wies dann in einer Reihe von Fällen croupöser Pneumonie in Schnitten des erkrankten Lungengewebes konstant Kokken nach. In dem mit Hülfe der Pravazschen Spritze dem lebenden Pneumoniker entnommenen Lungensaft fanden dann v. Leyden⁵ und (eine Reihe von Monaten früher) der Verf. ebenfalls Mikrokokken. Auf Taf. XIV, Fig. 80, gebe ich ein Photogramm desjenigen Präparates, welches ich damals (im Mai 1882) gewann.⁶ Friedländer hat später⁷ angegeben, dass ich damals zuerst die „Kapseln“ der Pneumonekokken gesehen und (in einer Zeichnung) abgebildet habe. Ich möchte es jedoch für fraglich halten, ob die ungefärbten Räume, welche in diesem Präparate die Bakterien umgeben, für Bakterienhüllen, für Kapseln angesehen werden dürfen; die Möglichkeit ist allerdings nicht direkt abzuweisen.

Der Erste, welcher aus der pneumonischen Lunge Bakterien in Reinkultur züchtete, war Friedländer.⁸ Friedländer bediente sich der Vorteile, welche der von Koch eingeführte feste Nährboden bietet, nur halb. Es wurden in seinen Kulturversuchen keine Platten angelegt; überhaupt wurde keine Rücksicht darauf genommen, dass etwa verschiedene Bakterienarten in dem zu untersuchenden Materiale vorhanden sein könnten. Friedländer legte mit dem aus der kranken Lunge entnommenen Materiale direkte Stichkulturen in Gelatine an und erhielt auf diese Weise Kulturen eines Organismus, den er zwar mit dem Namen „Pneumoniemikro-

¹ Klebs. Arch. f. exp. Path. Bd. 4.

² Eberth. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 28.

³ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881.

⁴ C. Friedländer. Virch. Arch. Bd. 87.

⁵ v. Leyden. cf. Deutsche med. Wochenschr. 1883. p. 52.

⁶ Dieses Präparat habe ich im Verein für innere Medizin zu Berlin am 20. Nov. 1882 (Deutsche med. Wochenschr. 1883. p. 52) demonstriert. Das Photogramm Taf. XIV, Fig. 80, zeigt genau die damals demonstrierte Stelle.

⁷ C. Friedländer. Fortschr. d. Med. 1883. p. 719.

⁸ C. Friedländer. Fortschr. d. Med. 1883. No. 22.

kokkus“ belegte, der aber, wie zuerst namentlich A. Fraenkel¹ und Weichselbaum² gezeigt haben, nur ganz ausserordentlich selten bei der Pneumonie vorkommt.

Weichselbaum, welcher den genannten Mikroorganismus seiner Form nach als „*Bacillus pneumoniae*“ bezeichnet hat, fand ihn in 83 Fällen von Pneumonie, in denen er Kulturen anstellte, nur 6 Mal³, während in der grössten Mehrzahl der Fälle (54 Mal) ein anderer Mikroorganismus gefunden wurde, den zuerst A. Fraenkel rein kultivierte, und den Weichselbaum als „*Diplococcus pneumoniae*“ bezeichnet. Aber auch der letztere stellt, wie man sieht, einen ganz konstanten Befund nicht dar.

Es kommt übrigens bezüglich des Bakterienbefundes ganz darauf an, ob die Pneumonie eine genuine, primäre, oder ob sie eine accidentelle, sekundäre ist. Während bei der ersteren in den allermeisten Fällen (wenn auch nicht konstant) der *Diplococcus pneumoniae* gefunden wird, so trifft man bei den sekundären Pneumonien ausser dem *Diplococcus pneumoniae* und ausser dem *Bacillus pneumoniae* unter Umständen auch den *Streptococcus pyogenes*, ferner den *Staphylococcus pyogenes aureus*, sowie auch andere Bakterien⁴ an; häufig sind Mischbefunde.⁵

Ein einheitlicher Bakterienbefund existiert also bei der Pneumonie nicht.

Bezüglich des von Friedländer entdeckten *Bacillus pneumoniae* wurde bereits erwähnt, dass dieser Mikroorganismus sich in seltenen Fällen bei der menschlichen Pneumonie findet; er kommt hier entweder allein oder mit anderen Mikroorganismen zusammen vor. Unter Umständen kann der *Bacillus pneumoniae* (im Anschluss an

¹ A. Fraenkel. Verhandl. d. 3. Kongr. f. inn. Med. 1884. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 10. 1886. p. 401 ff.; Bd. 11. 1886. p. 437 ff.

² Weichselbaum. Wien. med. Jahrbücher. 1886.

³ Stühlern (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 493 ff.) hat die Ansicht ausgesprochen, dass es eine besondere Form von Pneumonie gibt, die durch den *Bacillus pneumoniae* bedingt ist. Der Autor fand in 70 Fällen „klinisch oder anatomisch atypischer“ Pneumonie 10 Mal den *Bac. pneumoniae* in der Lunge; 7 Mal handelte es sich dabei um Mischinfektion mit dem *Diplococcus pneumoniae* (s. oben im Text); 2 Mal war der *Bacillus pneumoniae* allein vorhanden.

⁴ Vergl. z. B. die oben p. 636 citierte Soltmannsche Beobachtung.

⁵ So hat z. B. Stühlern (Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. No. 10/11) einen Fall von lobärer Pneumonie bei Typhus bekannt gegeben, bei welchem sich in dem hämorrhagischen Sputum Staphylokokken und Typhusbacillen (vergl. auch oben p. 550) neben dem *Diplococcus pneumoniae* fanden.

pneumonische Infektion) zu septicaemischer (cf. oben p. 317) Verbreitung im Körper gelangen.¹ Ausser bei Pneumonie ist der *Bacillus pneumoniae* aber auch bei anderen Affektionen (z. B. bei Schnupfen im Nasensekret, bei Otitis media acuta, bei Cholecystitis², bei akuter Osteomyelitis³, eitriger Meningitis cerebrospinalis⁴ und zahlreichen anderen eitrigen Entzündungen) gefunden worden.

Was das Vorkommen des von A. Fraenkel entdeckten *Diplococcus pneumoniae* bei der genuinen, akuten fibrinösen Pneumonie des Menschen angeht, so wird dieser Mikroorganismus hier in den hepatisierten Lungenteilen ganz gewöhnlich angetroffen. Er findet sich zwischen den Zellen des die Alveolen erfüllenden Exsudates in enormen Mengen. Unter Umständen lässt sich der Diplokokkus bei der akuten Pneumonie auch in dem zirkulierenden Blute (durch Kultur) nachweisen.⁵ Nach A. Fraenkel⁶ bedeutet der letztere Befund eine schlechte Prognose; der Tod erfolgt dann an Pneumokokkensepticaemie.⁷ Nach E. Fraenkel und Reiche⁸ lässt sich der *Diplococcus pneumoniae* bei tödlichen Pneumoniefällen gewöhnlich in der Niere nachweisen. Ferner findet er sich nach den Feststellungen von E. Fraenkel in solchen Fällen nicht selten im Knochenmark, namentlich der Wirbel.⁹ Im pneumonischen Sputum findet er sich gewöhnlich. Das Photogramm Fig. 79, Taf. XIV, ist nach einem Deckglasausstrichpräparat von pneumonischem Sputum

¹ Tödliche Fälle der Art haben z. B. Philippi (Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 1884) sowie Jenssen (ebenda. 1903. p. 1250 ff.) beschrieben.

² cf. H. A. Christian. Med. rep. of the Boston city hospital. 1900. p. 135 ff.

³ Vergl. Schlagenhauser. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 73 ff.

⁴ Vergl. Jassniger. Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 1 ff.

⁵ Béco (Ann. de la soc. méd.-chir. de Liège. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 295) fand in 21 tödlich endenden Pneumoniefällen 9 Mal Pneumokokken in grösserer Anzahl im Blut, d. h. wahre Pneumokokkensepticaemie.

⁶ A. Fraenkel. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeil. p. 51; cf. auch Kohn. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 136.

⁷ Das Letztere ist nicht immer der Fall. Jochmann (Schles. Ges. f. vaterl. Kultur. Med. Sekt. Mai 1904. — Autorreferat Centr. f. Bakt. Ref. Bd. 35. p. 376) beobachtete bei 18 Fällen von croupöser Pneumonie 6 Mal Pneumokokken im Blutkreislauf; von diesen 6 Fällen genasen 2.

⁸ E. Fraenkel und Reiche. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 25. 1894; Deutsche med. Wochenschr. 1894. p. 42.

⁹ E. Fraenkel. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 12. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. 1904. p. 115. Der Autor fand ihn bei 13 Sektionsfällen hier 9 Mal.

hergestellt; es zeigt die Diplokokken in ihrer typischen Form, den stark gefärbten Protoplasmakörper umgeben von der ungefärbten Kapsel.

Gelegentlich treten Pneumoniefälle, die durch den *Diplococcus pneumoniae* veranlasst sind, in epidemischer Häufung auf.¹

Ausser bei der Pneumonie selbst findet sich der *Diplococcus pneumoniae* häufig bei Affektionen, welche sich sekundär an eine bestehende Pneumonie anschliessen (Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis², Meningitis, Endokarditis, Gelenk- und Knochenaffektionen, Weichteilabscessen³ etc.)

Mit dem Vorkommen bei der Pneumonie ist aber die Rolle des Diplokokkus durchaus nicht erschöpft. Auch dieser Mikroorganismus wird bei anderen Affektionen gelegentlich angetroffen. Man hat ihn z. B. bei Otitis media (Zaufal⁴, Weichselbaum, Hasslauer⁵), bei epidemischer Cerebrospinalmeningitis (Foà und Bordoni-Uffreduzzi⁶, Weichselbaum) wie auch bei sporadischer eitriger Meningitis (Weichselbaum⁷, Ortmann⁸, Zörkendörfer⁹, Henke¹⁰),

¹ Vergl. z. B. die Mitteilungen von Tomforde (Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 577 ff., 579), von Spaet (Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 1670 ff.; hier auch die Literatur).

² Sekundäre Pneumokokkenperitonitis nach Pneumonie findet sich bei Kindern sehr selten, häufiger bei Erwachsenen (vergl. J. Jensen. 1902. — ref. Baumgarten Jahresber. 1902. p. 74). Siehe auch p. 745, Anm. 2.

³ cf. Roeger. Münch. med. Wochenschr. 1900. p. 1415.

⁴ Zaufal. Prager med. Wochenschr. 1889. No. 6—10, 12.

⁵ Hasslauer. Orig.-Referat Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 32. 1902. p. 174.

⁶ Foà und Bordoni-Uffreduzzi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888.

⁷ Weichselbaum. Fortschr. d. Med. 1887. No. 18, 19. — In dieser Mitteilung berichtet Weichselbaum über 8 untersuchte Fälle von sporadischer akuter Meningitis cerebrospinalis. 2 von den Fällen waren bedingt durch den *Diplococcus pneumoniae*; die anderen 6 waren veranlasst durch einen bis dahin unbekannten Mikroorganismus, den „*Diplococcus intracellularis meningitidis*“ (siehe unten das entsprechende Kapitel).

⁸ Ortmann (Virch. Arch. Bd. 120. 1890. p. 109 ff.): Primäre Meningitis; Infektion von der Nase aus.

⁹ Zörkendörfer. Prager med. Wochenschr. 1893. No. 18.

¹⁰ Henke (Arch. a. d. Geb. d. path. Anat. u. Bakt. a. d. path.-anat. Inst. zu Tübingen, herausg. von v. Baumgarten. Bd. 2. 1896. p. 279 ff.): 4 Sektionsfälle sporadischer primärer akuter Cerebrospinalmeningitis, ohne jede pneumonische Komplikation. Von Bakterien fand sich allein der *Diplococcus pneumoniae*.

bei ulceröser Endokarditis (Weichselbaum¹), bei Peritonitis² nachgewiesen; auch bei primärer multipler Gelenkentzündung ist der genannte Mikroorganismus gefunden worden (Boulloche³), ferner bei Gelenk- und Knocheneiterungen⁴, bei Osteomyelitis.⁵ Auch septicaemische (cf. oben p. 317) Infektion des Menschen durch den *Diplococcus pneumoniae* (ohne vorausgehende Pneumonie) ist beobachtet.⁶ Nicht selten zeigen sich Fälle von Conjunctivitis durch den Pneumokokkus veranlasst⁷; der Kokkus ist ferner als Ursache der als „*Ulcus corneae serpens*“ bezeichneten Keratitisform nachgewiesen.⁸

Der *Diplococcus pneumoniae* wird auch bei einzelnen ganz gesunden Menschen ganz konstant in der Mundhöhle angetroffen⁹: es gibt Menschen, deren Mundflüssigkeit, Kaninchen subkutan injiziert, die Tiere an derselben Septicaemie („Sputum-septicaemie“) zu Grunde gehen lässt, die nach Injektion virulenter Reinkultur des *Diplococcus pneumoniae* (cf. p. 748) entsteht.¹⁰

Aus dem Dargelegten geht hervor, dass von einer völligen

¹ Weichselbaum. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 8.

² Primäre Pneumokokkenperitonitis kommt vorwiegend bei Kindern und häufiger beim weiblichen als beim männlichen Geschlecht vor (Infektion vom Darm aus, von den weiblichen Genitalien etc.). Vergl. de Quervain. Korr.-Bl. f. Schweiz. Ärzte. 1902. No. 15; Stooss. Jahrb. f. Kinderhkl. Bd. 56. 1902; Jensen (Citat oben p. 744, Anm. 2).

³ Boulloche. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. t. 3. 1891. p. 252 ff. — An die Gelenkentzündung schloss sich in dem Falle sekundär eine Pneumonie an.

⁴ cf. Pfisterer. Jahrb. f. Kinderhkl. Bd. 55. 1902. p. 417 ff.

⁵ cf. oben p. 726, Anm. 2. Der erste derartige Befund stammt von Lannelongue (1891. — ref. Baumgartens Jahresber. 1891. p. 88). Vergl. auch Perutz. Münch. med. Wochenschr. 1898. p. 80.

⁶ Vergl. Pelnar. Wien. klin. Rundschau. 1899. No. 41; Burckhardt. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 394 (Fall von puerperaler Sepsis durch Infektion des Uterus mit dem *Diplococcus pneumoniae*); Foulerton 1902. — Autorreferat Centr. f. Bakt. I. Bd. 31. p. 179 (Fall von Pneumokokken-septicaemie mit Petechien in der Haut, Hämorrhagien in der Lunge, auf dem Epikard etc.).

⁷ Bezüglich der Pneumokokkenconjunctivitis sei auf die ausführliche Darstellung von Axenfeld in dem Handbuch von Kolle und Wassermann, Bd. 3. 1903. p. 517 ff. verwiesen.

⁸ Vergl. Axenfeld. Ebenda. p. 566 ff.

⁹ Die erste derartige Mitteilung (aus dem Jahre 1880) stammt von Sternberg (cf. Centr. f. Bakt. Bd. 12. p. 53).

¹⁰ W. D. Miller (The human mouth as a focus of infection. Dental-Cosmos. Sept.—Nov. 1891) unterscheidet vier verschiedene (für weisse Mäuse pathogene) Arten von „*Micrococcus of Sputum Septicaemia*“, die in der Mundhöhle gesunder Menschen gefunden wurden. — Bezüglich der anderen in der

Klarheit hinsichtlich der Entstehungsursache der Pneumonie keine Rede ist.¹

In Folgendem wollen wir die biologischen Eigenschaften des *Diplococcus pneumoniae* und des *Bacillus pneumoniae* in Kürze darstellen.

a. Der *Diplococcus pneumoniae*.

Der *Diplococcus pneumoniae* (Pneumoniemikrokokkus A. Fraenkel, Pneumokokkus, Mikrokokkus der Sputumsepticaemie, *Diplococcus lanceolatus*, lanzettförmiger Diplokokkus, Meningokokkus², *Streptococcus lanceolatus* Pasteuri), dessen Fundorte oben (p. 743 ff.) angegeben sind, ist vielleicht nicht eigentlich zu den Mikrokokken zu rechnen. Seine meist zu zweien zusammen auftretenden Individuen sind gewöhnlich etwas in die Länge gezogen und an den Enden deutlich lanzettförmig zugespitzt (cf. die typischen Photogramme³ Fig. 79 und 80 auf Taf. XIV); gelegentlich findet sich der Organismus auch in kürzeren oder längeren Ketten angeordnet.⁴

Der *Diplococcus pneumoniae* ist unbeweglich. Im Gewebe liegend (in der pneumonischen Lunge des Menschen oder in den Organen von Versuchstieren) zeigt sich der Diplokokkus von einer deut-

menschlichen Mundhöhle vorkommenden pathogenen Bakterienarten verweise ich auf das Werk von Miller: Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig. G. Thieme. 2. Aufl. 1892. p. 293 ff. — Vergl. auch Biondi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887. p. 194 ff.

¹ Jedenfalls sind zum Zustandekommen der Pneumonie im einzelnen Falle noch besondere Hilfsmomente notwendig; unter diesen scheinen gelegentlich auch Traumen eine Rolle zu spielen (vergl. z. B. Schild. Münch. med. Wochenschr. 1902. p. 1569 ff.).

² Der Name stammt von Foà und Bordoni-Uffreduzzi (cf. p. 744). Foà unterscheidet zwischen „Pneumokokkus“ und „Meningokokkus“ (siehe den Schluss dieses Kapitels). Nicht zu verwechseln ist dieser „Meningokokkus“ mit dem weiter unten zu besprechenden Meningokokkus par excellence, dem *Diplococcus intracellularis meningitidis* (vergl. auch oben p. 744, Anm. 7).

³ Vergl. p. 741, Anm. 6 und p. 743.

⁴ Kruse und Pansini (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892. p. 283) finden, dass bezüglich der Form des *Diplococcus pneumoniae* alle Übergänge von der typischen Gestalt des *Diplococcus lanceolatus* bis zu der des *Streptococcus pyogenes* vorkommen. — Howard und Perkins (Journ. of med. research. 1901. — vergl. Longcope [University of Penna. med. bull. April 1902. Sep.-Abdr. p. 5]) züchteten aus dem Herzblut etc. eines Falles von Peritonitis und Pyelonephritis nach chronischem Tubo-Ovarialabscess einen kapseltragenden Streptokokkus („*Streptococcus mucosus*“), den sie zwischen den *Strept. pyogenes* und den *Diplococcus pneumoniae* stellen. Wegen der Bezeichnung „*Streptococcus mucosus*“ vergl. auch oben p. 735, Anm. 5.

lichen Kapsel (p. 741) umgeben. In künstlichen Kulturen zeigt der Organismus keine Kapseln.¹

Der *Diplococcus pneumoniae* färbt sich mit den gewöhnlichen wässerig-alkoholischen Farbstofflösungen; hier wird der Protoplasmakörper dunkel gefärbt, während die Kapsel nur eine ganz geringe Färbung annimmt. Der Organismus färbt sich auch nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.); bei der letzteren bleibt aber nur der Protoplasmakörper gefärbt, während sich die Kapsel vollständig entfärbt.

Der *Diplococcus pneumoniae* wächst auf den künstlichen Nährböden, aber nur bei höherer Temperatur. Unter 22° C. kommt ein Wachstum nicht zu Stande. Am besten wächst er bei etwa 35° C. Die Nährböden müssen schwach alkalisch sein. Auf der Oberfläche von Agar und von Blutserum bildet der *Diplococcus pneumoniae* äusserst feine, wie aus einzelnen Tautropfchen zusammengesetzt erscheinende Überzüge, welche an Streptokokkenkulturen erinnern (cf. oben p. 719). Agarkulturen sterben gewöhnlich schon in wenigen Tagen ab, nachdem sie zunächst ihre pathogenen Eigenschaften für Tiere (siehe weiter unten) verloren haben. (Nach Foà und Bordoni-Uffreduzzi² kann man frisch hergestellte Agarkulturen dadurch mehrere Monate lang lebensfähig erhalten, dass man sie [bei 2—3° C.] im Eisschrank aufbewahrt.) Bouillonkulturen sind im Allgemeinen haltbarer als Agarkulturen.³ (Im angetrockneten Auswurf des Pneumonikers bleibt der *Diplococcus pneumoniae* lange Zeit lebensfähig und virulent.⁴) — In Traubenzuckerbouillon wächst

¹ Eine Ausnahme machen nach Ortmann (Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 24. 1888. p. 304) Kulturen in Blutserum; hier sind die Organismen mit Kapseln zu finden. Nach Paulsen (Physiol. Verein zu Kiel. 29. Mai 1893; cf. Centr. f. Bakt. Bd. 14. p. 251) werden auch bei der Kultivierung in Milch Kapseln gebildet, nach Ad. Schmidt (Centr. f. klin. Med. 1893. No. 30) auch bei der Züchtung auf Sputumnährböden. (Zur Herstellung der letzteren verwendet Schmidt pneumonische Sputa; Steffen [Diss. Berlin. 1894] bringt das Sputum bei 65° C. zur Erstarrung, sterilisiert dann durch 4 Mal je 2stündige Erhitzung auf 60°.) Nach Schabad (Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 993, 994) entstehen die Kapseln auch bei der Kultivierung auf Blut-Agar (cf. oben p. 202).

² Foà und Bordoni-Uffreduzzi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 4. 1888. p. 73.

³ Nach Rymowitsch (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 385) sind Kulturen des Diplokokkus auf hämoglobinhaltigen Nährböden (vergl. das Kapitel Influenzabacillus) verhältnismässig lange haltbar.

⁴ cf. Bordoni-Uffreduzzi (Centr. f. Bakt. Bd. 10. 1891. No. 10; auch Archivio per le scienze med. vol. 15. 1891); Ottolenghi (Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 121); Spoliverini (Ann. d'ig. sper. 1899. p. 103 ff.).

der Diplokokkus zunächst üppig unter Säurebildung; die Kultur degeneriert dann aber sehr schnell.¹ — In Bouillonkulturen beobachtete Montella² unter Umständen die Bildung eines hämolytischen (cf. oben p. 87) Giftes.

Der *Diplococcus pneumoniae* ist für unsere Versuchstiere, namentlich für Kaninchen, aber auch für Meerschweinchen³ und Mäuse, pathogen. — Macht man einem Kaninchen mit einer frischen virulenten Bouillonkultur eine Injektion unter die Haut, so geht das Tier in 1—2 Tagen an einer typischen Septicaemie (cf. oben p. 317 und 745) zu Grunde. Die Milz ist stark geschwollen. Bei der Verimpfung auf das Kaninchenohr erzeugt der *Diplococcus pneumoniae* häufig (nicht immer) einen erysipelatösen Process (Neufeld⁴); vergl. auch oben p. 604/605 und 734. Weichselbaum⁵ gelang es, bei Kaninchen nach vorhergehender Verletzung der Herzklappen (cf. p. 727) durch intravenöse Einverleibung des Diplokokkus Endokarditis hervorzurufen. — Bruns⁶ hat durch subdurale Injektion des Diplokokkus bei Hunden eitrige Meningitis zu erzeugen vermocht. — Ratten sind im Allgemeinen wenig empfänglich für die Infektion⁷, Hühner und Tauben unempfänglich; ebenso fanden Kruse und Pansini⁸ ein Schaf und ein Pferd unempfänglich.

Experimentelle Erzeugung von pneumonischen Processen bei Versuchstieren durch Applikation des *Diplococcus pneumoniae* gelingt unter bestimmten Bedingungen (herabgesetzte Virulenz des Bakterienstammes bzw. herabgesetzte Empfänglichkeit des Organismus für die Infektion). N. Schultz⁹ erzielte fibrinöse Pneumonie bei Kaninchen

¹ Vergl. Heyrovský. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 38. 1905. p. 707.

² Montella. Ann. d'ig. sper. 1901. p. 520 ff.

³ J. Jensen (Citat oben p. 744, Anm. 2) fand Meerschweinchen der Pneumokokkeninfektion bei intraperitonealer Einverleibung leicht zugänglich. — Über eine spontan aufgetretene Epizootie unter Meerschweinchen, die durch den *Diplococcus pneumoniae* veranlasst war, hat Stefansky (Centr. f. Bakt. I. Bd. 30. 1901. p. 201) berichtet; bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere fanden sich pneumonische Herde.

⁴ Neufeld. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 254 ff.

⁵ Weichselbaum. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 8.

⁶ Bruns. Berl. klin. Wochenschr. 1897. p. 357.

⁷ Über die Empfänglichkeit von Ratten vergl. G. Frank (Ergebnisse d. allg. Path. u. path. Anat. etc., herausg. von Lubarsch und Ostertag. 1895. p. 580).

⁸ Kruse und Pansini. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892.

⁹ N. Schultz. Arch. des sciences biol. de St. Pétersbourg. t. 8. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. 1902. p. 41.

durch intravenöse Injektion abgeschwächter Kultur. Wadsworth¹ injizierte Kaninchen, die zunächst bis zu einem gewissen Immunitätsgrade gegen Pneumokokkeninfektion immunisiert waren, Pneumokokken (bestimmter Virulenz) in die Trachea und sah danach pneumonische Prozesse entstehen.²

Über künstliche Immunisierung der für die Infektion mit dem *Diplococcus pneumoniae* so hoch empfänglichen Kaninchen hat zuerst Foà³ berichtet; die Immunisierung gelang durch Einverleibung der löslichen Kulturprodukte des Diplokokkus. Emmerich und Fowitzky⁴ erreichten eine komplette Immunität der Kaninchen durch intravenöse Injektion stark verdünnter vollvirulenter Kulturen des Diplokokkus. Mit den Körpersäften so immunisierter Kaninchen vermochten die Autoren bei der Maus Heilung der spezifischen Infektion zu bewirken. G. und F. Klemperer⁵ haben eine ganze Reihe von Methoden angegeben, mit Hülfe deren man Kaninchen gegen die Infektion mit dem *Diplococcus pneumoniae* zu immunisieren vermag. Vergl. hierüber auch Neufeld.⁶ Ebenso ist auch die künstliche Immunisierung grösserer Tiere (Pferde) gelungen, zuerst Washbourn.⁷

In dem Blutserum genesener Pneumoniker wiesen G. und F. Klemperer tierimmunisierende Stoffe nach (cf. oben p. 345).

Über die Frage des Wertes der Serumtherapie der Pneumonie des Menschen, für die eine Reihe von Autoren eingetreten sind⁸, ist abschliessend noch nicht zu urteilen. Bezüglich der Entwicklung und des gegenwärtigen Standes der Frage sei auf E. Sauer⁹ und v. Marikowszky¹⁰ verwiesen, ferner auf die Darstellung von

¹ Wadsworth. Amer. Journ. of the med. sc. May 1904.

² Über Erzeugung von pneumonischen Herden (bei Hunden) durch intratracheal injizierte Pneumokokken hat übrigens bereits 1890 Tschistowitsch (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890. No. 5) berichtet.

³ Foà. Accad. di med. di Torino. 6 dicembre 1890. — Il Policlinico. 1890. No. 18. p. 547.

⁴ Emmerich und Fowitzky. Münch. med. Wochenschr. 1891. No. 32.

⁵ G. und F. Klemperer. Berl. klin. Wochenschr. 1891. No. 34, 35.

⁶ Neufeld. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 69.

⁷ Washbourn. Brit. med. Journ. 1897. — ref. Baumgartens Jahresber. 1897. p. 85.

⁸ Vergl. z. B. den zusammenfassenden Bericht von Goldsborough. Journ. of the Americ. med. assoc. 1901 (ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 32. p. 371). Es handelt sich allerdings nicht nur um Fälle, die mit Pneumokokkenserum behandelt wurden, sondern auch um mit Diphtherieserum behandelte.

⁹ E. Sauer. Diss. Berlin. 1902.

¹⁰ v. Marikowszky. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. 1904. p. 481 ff.

Weichselbaum.¹ Auch bei *Ulcus corneae serpens* (cf. oben p. 745) ist Pneumokokkenimmunserum, und zwar anscheinend mit günstiger Wirkung, angewendet worden (Römer²).

Das Serum gegen die Infektion mit dem *Diplococcus pneumoniae* aktiv (cf. p. 364) immunisierter Tiere hat die Eigenschaft, den Pneumokokkus zu agglutinieren (cf. p. 371 ff.), und zwar wird der zur Immunisierung benutzte, der „homologe“ (cf. p. 373) Bakterienstamm stets stärker beeinflusst als andere Stämme. Die Verhältnisse liegen hier ähnlich wie bei der Agglutination der Streptokokken (p. 738). Bei der Pneumonieerkrankung des Menschen treten ebenfalls spezifische agglutinierende Körper im Blutserum auf, und zwar wird der erste Termin ihres Erscheinens von den verschiedenen Autoren verschieden angegeben (2.—5. Krankheitstag). Was die Methodik der Anstellung der Reaktion angeht, so hat jüngst Heyrovský³ mitgeteilt, dass degenerierte Pneumokokken sehr viel intensiver beeinflusst werden als lebende, und dass es sich also empfiehlt eine Testflüssigkeit mit degeneriertem Pneumokokkenmaterial für Agglutinationszwecke zu verwenden.⁴ Im Übrigen sei bezüglich der Frage der Agglutination des *Diplococcus pneumoniae* auf die Arbeiten von Pane⁵, Bezançon und Griffon⁶, Neufeld⁷, Huber⁸, Jehle⁹, Gargano und Fattori¹⁰ verwiesen.

Oben (p. 744) wurde schon mitgeteilt, dass der *Diplococcus pneumoniae* sich gelegentlich bei Meningitis findet, und (p. 746), dass Foà und Bordoni-Uffreduzzi aus Anlass dieses Befundes den Namen „Meningokokkus“¹¹ gebildet haben. Es ist nun zu bemerken,

¹ Weichselbaum. Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 4. 1904. p. 1170 ff.

² Römer. Arch. f. Ophthalmol. Bd. 54. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 31. p. 726 ff.

³ Heyrovský. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 38. 1905. p. 709.

⁴ Heyrovský verwendet eine Pneumokokkenkultur in 1 proc. Traubenzuckerbouillon (cf. oben p. 747), die zunächst 12—20 Stunden bei 37° C., dann mehrere Tage bei Zimmertemperatur gehalten wurde; die Zellen sind dann vollständig degeneriert.

⁵ Pane. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 664.

⁶ Bezançon et Griffon. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 449 ff.

⁷ Neufeld. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 40. 1902. p. 54 ff.

⁸ Huber. Centr. f. inn. Med. 1902.

⁹ Jehle. Wien. klin. Wochenschr. 1903. No. 32.

¹⁰ Gargano e Fattori. Riv. crit. di clin. med. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. p. 50.

¹¹ Vergl. die Bemerkung p. 746, Anm. 2.

dass Foà¹ die beiden „Varietäten“ „Meningokokkus“ und „Pneumokokkus“ streng von einander geschieden wissen will: Beide erzeugen, subkutan auf Kaninchen verimpft, Septicaemie; bei dem Meningokokkus entsteht dabei keinerlei lokales Ödem, die Tiere sterben 2—3 Tage nach der Impfung und zeigen harten, fibrinösen Milztumor; der Pneumokokkus hingegen erzeugt immer Ödem und tötet das Tier in 24 Stunden, es findet sich weicher, dunkler Milztumor.

b. Der *Bacillus pneumoniae*.

Der *Bacillus pneumoniae* (Pneumoniemikrokokkus Friedländer), dessen wichtigste Fundorte oben (p. 742, 743) angegeben sind, unterscheidet sich sofort durch seine erheblichere Grösse von dem *Diplococcus pneumoniae*. Man vergleiche hierzu die Photogramme Fig. 79 und 80 einerseits und 81 (Taf. XIV) andererseits, die sämtlich bei 1000facher Vergrösserung aufgenommen sind. Fig. 81 entstammt einem Präparate, welches von dem Pleurasafte einer nach intrapleuraler Infektion mit dem *Bacillus pneumoniae* gestorbenen Maus hergestellt wurde. Man sieht an dem Bilde sehr schön die ausgeprägte Kapselbildung bei diesem Organismus. Übrigens werden die Kapseln auch hier (wie bei dem *Diplococcus pneumoniae*) im Allgemeinen nur innerhalb des tierischen (resp. menschlichen) Organismus, nicht in der künstlichen Kultur, gebildet.² Die Länge des Bacillus ist verschieden. Eigenbewegung ist nicht vorhanden.

Der *Bacillus pneumoniae* färbt sich nicht nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.). Im Übrigen verhält er sich hinsichtlich der Färbbarkeit seines Protoplasmakörpers und seiner Kapsel wie der *Diplococcus pneumoniae* (cf. p. 747).

Der *Bacillus pneumoniae* wächst auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden, und zwar sowohl bei Zimmertemperatur wie bei Brüttemperatur.

Auf der Gelatineplatte bilden sich weisse Kolonien, welche, an die Oberfläche des Nährbodens gelangend, sich als dicke, halbkugelige, porcellanartig glänzende weisse Knöpfchen über der Gelatine erheben. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. In der Stich-

¹ Foà. La Riforma medica. 1891. No. 60. p. 709; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 15. 1893. p. 375, 376.

² Nach Paulsen (cf. p. 747, Anm. 1) bildet auch der *Bacillus pneumoniae* (wie der *Diplococcus pneumoniae*) bei der Kultivierung in Milch Kapseln. Der Autor hatte den Bacillus bei chronischer Rhinitis gefunden.

kultur kommt in der gesamten Ausdehnung des Impfstiches Wachstum zu Stande; es bildet sich eine weisse Wucherung, die sich (ähnlich wie bei der Plattenkultur) besonders kräftig auf der Oberfläche entwickelt und hier als dicker, halbkugeliger, nagelkopfähnlicher („Nagelkultur“ Friedländer), glänzend weisser Belag erscheint. Alte Gelatinekulturen zeigen die Gelatine etwas braun gefärbt.

Auf der Agaroberfläche bildet sich ein weisslicher Belag. Auf Kartoffeln entwickeln sich gelblich-weiße Auflagerungen, in denen, namentlich bei Brüttemperatur, Gasblasenbildung auftritt.

Traubenzuckerhaltige Nährböden werden durch den *Bacillus* unter Säuerung und Gasbildung (Kohlensäure und Wasserstoff) vergoren. Bei dieser Gärung entsteht namentlich Essigsäure und Äthylalkohol.¹

Sporenbildung ist nicht beobachtet.

Die Kulturen des *Bacillus pneumoniae* sind viel dauerhafter als die des *Diplococcus pneumoniae*. Noch nach Monaten zeigen sie sich lebensfähig.

Der *Bacillus pneumoniae* ist für Mäuse, ferner auch für Hunde, weniger für Meerschweinchen, pathogen. Für Kaninchen ist er (zum Unterschiede von dem *Diplococcus pneumoniae*) nicht pathogen. Brachte Friedländer empfänglichen Tieren die Kultur intrapleurale (cf. oben p. 313) oder intraabdominell bei, oder liess er die Tiere verstäubte Kultur inhalieren, so gingen sie zu Grunde. Es zeigte sich starke Vermehrung der eingeführten Bakterien in der Pleurahöhle resp. in der Bauchhöhle; ferner waren die Organismen im Blute und in den inneren Organen zu finden. In einzelnen Fällen bildeten sich auch pneumonische Prozesse aus.

In der Literatur finden sich vielfache Angaben über Bacillenarten, die dem Friedländerschen *Bacillus pneumoniae* in ihren morphologischen und ihren Kultureigenschaften mehr oder weniger nahestehen. Man spricht geradezu von einer „Gruppe des Friedländerschen Bacillus“. Auch die vielfach gebrauchte Bezeichnung „Kapselbacillen“ deckt sich etwa hiermit; d. h. es handelt sich um Bakterien, die unter Anderem dazu neigen, unter gewissen Bedingungen

¹ cf. Brieger. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 8. 1884. p. 319; Bd. 9. 1885. p. 5. — Über die Gärungsprodukte des *Bac. pneumoniae* siehe auch P. F. Frankland, Stanley und Frew. 1891 (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 10. p. 222 und Kochs Jahresber. 1891. p. 234); über die Gärungsprodukte des *Bacillus* (und einiger ähnlicher Bakterienarten) vergl. auch Grimbert. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1895. p. 840; 1896. p. 708.

der Kultur (Wachstum im tierischen Körper etc.) eine auffällig stark entwickelte Hülle (cf. p. 10) oder Kapsel zu producieren. In diese Gruppe hinein gehören von bekannteren Arten (ausser dem genannten Friedländerschen Bacillus) z. B. der bei Rhinosklerom gefundene Bacillus und der R. Pfeiffersche Kapselbacillus. Wir werden die letztgenannten beiden Arten einer kurzen Besprechung unterziehen (p. 754). — Auch der von Abel¹ genauer studierte, bei Ozaena simplex s. vera (Rhinitis atrophicans foetida) gefundene und von Abel für den Erreger des Ozaenaprocesses gehaltene „Bacillus mucosus ozaenae“² gehört hierher. — Howard³ beobachtete einen Fall von hämorrhagischer Septicaemie beim Menschen, der durch einen ebenfalls hierher gehörenden Kapselbacillus veranlasst war. — Grimbert und Legros⁴ stellen auch das Bacterium lactis aërogenes (cf. unten das Kapitel „Milchkotbakterien“, Teil C.) hierher.

Allen Arten dieser Gruppe gemeinsam sind neben der Kapselbildung folgende Merkmale: Plumpe Stäbchen ohne Eigenbewegung, die bei 37° C., auch bei 22° C. kräftig wachsen, keine Sporen bilden, die Gelatine nicht verflüssigen, keine ammoniakalische Zersetzung des Harns machen, sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) nicht färben. Dagegen bestehen zwischen den einzelnen Arten Differenzen in der Frage der Säure- und Gasbildung auf zuckerhaltigen Nährböden, der Indolproduktion, des Wachstums auf Kartoffeln, der Pathogenität für Versuchstiere.⁵ Über die Verwendung der Agglutinationsreaktion (cf. p. 371 ff.) sowie des R. Pfeifferschen Phänomens (p. 368, 659) zur Differentialdiagnose der hierher gehörigen Arten siehe

¹ Abel. Centr. f. Bakt. Bd. 13. 1893. p. 161; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1895. p. 89.

² Bezüglich der ätiologischen Bedeutung des Bacillus herrscht noch keine Übereinstimmung unter den Autoren. Ein Sammelreferat über die Literatur betreffend die Ätiologie der Ozaena hat Hlasslauer (Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. 1904. p. 353 ff.) geliefert.

³ Howard. Journ. of exp. med. vol. 4. 1899. p. 149 ff.

⁴ Grimbert et Legros. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 479 ff.

⁵ Vergl. die unter Leitung von W. Kruse von Wilde angestellte vergleichende Untersuchung über die dieser Gruppe zugehörigen Arten (Diss. Bonn. 1896; siehe auch das Autorreferat über diese Abhandlung im Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 681). Vergl. ferner die tabellarische Übersicht, welche Fricke (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 388—395) über die Eigenschaften der zu dieser Gruppe gehörigen Organismen gegeben hat, für die er den gemeinsamen Namen „Bacillus mucosus capsulatus“ vorschlägt.

die Studie von Clairmont¹; hier², sowie bei M. Sachs³ findet man auch die Literatur über Kapselbakterien verzeichnet.⁴

35. Bacillen bei Rhinosklerom.

Das „Rhinosklerom“ wurde zuerst von Hebra (1870) als selbständiges Krankheitsbild beschrieben; v. Frisch⁵ wies (1882) zuerst das konstante Vorkommen von Bacillen in den rhinosklerotischen Partien nach. Cornil und Alvarez⁶ entdeckten (1885) „Kapselbildung“ (vergl. p. 751) an diesen Bacillen.

Paltauf und v. Eiselsberg⁷ züchteten die „Rhinosklerombacillen“ in Reinkultur. Dieselben sind sowohl in dem Kulturverhalten wie in dem Verhalten gegen Versuchstiere dem Friedländerschen *Bacillus pneumoniae* sehr ähnlich.⁸ (Vergl. auch p. 753.) Nur die Virulenz erschien bei den Rhinosklerombakterien etwas geringer als bei den Friedländerschen. Rhinosklerom experimentell damit zu erzeugen gelang nicht. — Über die Frage der Bedeutung der Bacillen für die Entstehung des Rhinoskleroms herrscht noch keine Übereinstimmung.⁹

36. Der Kapselbacillus von R. Pfeiffer.

R. Pfeiffer¹⁰ fand in der Bauchhöhle eines spontan gestorbenen Meerschweinchens ein zähes eiterartiges Exsudat, welches sich mikro-

¹ Clairmont. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 39. 1902. p. 1 ff.

² Clairmont. l. c. p. 80—85.

³ M. Sachs. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 677 ff.

⁴ Siehe auch Binaghi. Centr. f. Bakt. II. Bd. 4. 1898. p. 901 ff.

⁵ v. Frisch. Wien. med. Wochenschr. 1882. No. 32.

⁶ Cornil et Alvarez. Arch. de phys. normale et path. t. 6. 1885. p. 11.

⁷ Paltauf und v. Eiselsberg. Fortschr. d. Med. 1886. No. 19 u. 20.

⁸ Von einigen Autoren ist angegeben worden, dass die Rhinosklerombacillen sich im Gegensatz zu den Friedländerschen Organismen nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färben lassen; nach anderen Autoren ist das nicht der Fall (vergl. auch oben p. 751).

⁹ Gegen die ätiologische Bedeutung der Bacillen hat sich z. B. de Simoni (Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 628, 630) ausgesprochen; der Autor fand den „Rhinosklerombacillus“ nicht selten in dem Nasensekret des Menschen bei Nasenaffektionen, die in keinem Zusammenhang mit Rhinosklerom standen, ferner auch im Nasensekret von Tieren (Kaninchen, Hund).

¹⁰ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1899.

skopisch aber nicht aus Eiterzellen bestehend erwies, sondern die Reinkultur eines *Bacillus* darstellte, der sich auch in dem Blute der Leiche vorfand. Es ist dies ein plumper *Bacillus* mit abgerundeten Enden, der, namentlich bei dem Wachstum im Tierkörper, schöne ovale Kapseln bildet („*Bacillus capsulatus*“). Die Bedingungen für die Kapselbildung sind ähnliche wie bei dem *Bacillus pneumoniae* (p. 751).

Der *Bacillus* ist ohne Eigenbewegung. Er färbt sich nicht nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.), verhält sich sonst hinsichtlich der Färbbarkeit seines Protoplasmakörpers und seiner Kapsel wie der *Diplococcus pneumoniae* (p. 747). Der *Bacillus* wächst auf den gemeinen Nährböden, bei Brüttemperatur besser als bei Zimmertemperatur, bildet bei dem Einstich in Gelatine glänzend weisse „Nagelkulturen“ wie der Friedländersche *Bacillus* (cf. p. 752), dem er überhaupt in seinen Eigenschaften nahesteht (cf. p. 753). Der *Bacillus* ist fakultativ anaërob, bildet innerhalb der Gelatine (geruchloses) Gas. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Auf der Agaroberfläche bilden sich dicke, saftige, weisse, fadenziehende Überzüge, auf der Kartoffel gelblichweisse, fadenziehende Beläge. Sporenbildung wurde nicht konstatiert.

Für weisse Mäuse und Hausmäuse ist der *Bacillus* sehr pathogen. Nach subkutaner Impfung sterben die Tiere innerhalb von 2—3 Tagen. Die Milz der gestorbenen Tiere ist stark geschwollen. Überall im Blute und in den Organen finden sich die Bacillen, mit schönen Kapseln versehen. Meerschweinchen und Tauben sowie Kaninchen sind ebenfalls empfänglich für die Infektion. Meerschweinchen und Tauben lassen sich aber nur vom Peritoneum aus, Kaninchen nur durch intravenöse Einverleibung grösserer Mengen der Kultur infizieren. Die Körper der gestorbenen Tiere verfallen rascher postmortaler Zersetzung. Das Blut und die Gewebssäfte sind fadenziehend.

37. Der Diplobacillus von Morax und Axenfeld.

Im Jahre 1896 beschrieb Morax¹ eine besondere Form von Conjunctivitis des Menschen: „*Conjonctivite subaiguë*“, die sich durch Gutartigkeit, lange Dauer, doppelseitiges Auftreten auszeichnet; es besteht leichte schleimig-eitrige Sekretion, geringe Schmerzhaftigkeit. In dem Sekret stellte Morax die Anwesenheit von meist zu zweien

¹ Morax. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 337 ff.

vereinigten, aber auch in Ketten auftretenden, ziemlich dicken ($1-1,5\ \mu$) Bacillen („Diplobacillen“) fest, deren einzelne Glieder $2-3\ \mu$ lang sind.¹ Die Bacillen sind unbeweglich, bilden keine Sporen; sie färben sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) nicht. Eine Kapsel zeigten die Bacillen nicht. Auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden wuchsen die Bacillen nicht, aber auf Agar und Bouillon, die mit Serum versetzt waren. Bei 23°C . fand kein Wachstum statt, aber bei $30-37^{\circ}\text{C}$. Versuchstiere zeigten sich unempfindlich für die Infektion. Dagegen sah Morax nach Einträufelung eines Tropfens einer 24stündigen Ascitesbouillonkultur 5. Generation in den Conjunctivalsack des Menschen im Verlaufe von 5 Tagen die typische Conjunctivitisform, wie sie oben geschildert wurde, auftreten. Der genannte Bacillus darf deshalb als der Erreger der Krankheit angesehen werden.

Durch Axenfeld², welcher seine Untersuchungen unabhängig von Morax angestellt hatte, wurden die Moraxschen Ermittlungen durchaus bestätigt. Axenfeld hat der Krankheit zunächst den Namen „chronische Diplobacillenconjunctivitis“ gegeben, ihn aber später, nachdem er festgestellt hatte, dass ausnahmsweise auch akute Fälle vorkommen, in „Diplobacillenconjunctivitis“ geändert.³ Die Krankheit mit dem charakteristischen Bakterienbefund ist bereits von einer grossen Reihe von Autoren an den verschiedensten Orten festgestellt worden.

38. Der *Diplococcus intracellularis meningitidis*.

Im Jahre 1887 fand Weichselbaum⁴ in einer Reihe von Fällen von sporadischer akuter Meningitis cerebrospinalis (Genickstarre), und zwar in dem meningitischen Exsudate und in den inneren Organen der Leichen, einen bis dahin unbekannten Mikroorganismus, dem er den Namen „*Diplococcus intracellularis meningitidis*“ gegeben hat, und den er für den Krankheitserreger in den betreffenden Fällen hält. Auch die Bezeichnung „*Meningococcus intracellularis*“ ist für diesen Mikroorganis-

¹ Siehe die mikrophotographischen Abbildungen l. c. Taf. III.

² Axenfeld. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 1 ff.

³ Vergl. Axenfeld. Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 3. 1903. p. 509.

⁴ Weichselbaum. Fortschr. d. Med. 1887. No. 18, 19.

mus vielfach in Gebrauch. Neuerdings nennt ihn Weichselbaum¹ „*Micrococcus meningitidis cerebrospinalis*“ oder auch einfach „*Meningococcus*“.

Die genannten Kokken erinnern in ihrer Gestalt sowie in ihrer Eigenschaft, meist innerhalb von Zellen, gewöhnlich Eiterzellen, zu liegen, an den Gonokokkus (cf. p. 711). In den einzelnen Eiterzellen liegen die Kokken mitunter in ziemlich grosser Anzahl.²

Weichselbaum gelang es auch den genannten Mikrokokkus künstlich zu züchten. Derselbe wächst nicht bei Zimmertemperatur³, sondern nur bei Brüttemperatur; am besten wuchs er bei den Weichselbaumschen Untersuchungen auf der Oberfläche von Nähr-Agar.⁴ Auf dem Agarnährboden entwickelt sich bei reichlicherer Aussaat im Verlauf von 48 Stunden eine mässig üppige, graue, zäh-schleimige Vegetation, welche sich an ihrem Rande gelegentlich aus kleinen, konfluierenden Einzelkolonien zusammengesetzt zeigt. Bei weniger reichlicher Aufimpfung konstatiert man nach 24 stündiger Kultivierung isoliert stehende kleinste punktförmige graue Kolonien auf der Agarfläche, die sich weiterhin noch etwas vergrössern. In der Agarstichkultur findet Wachstum fast nur an der Oberfläche statt; nach der Tiefe zu hört es sehr bald auf. Auf menschlichem Serum ist das Wachstum sehr dürftig, in Bouillon ebenfalls; es entsteht hier eine kaum merkbare Trübung.⁵ Auf Kartoffeln wächst der Kokkus nicht.

Die Übertragbarkeit der Kulturen des *Diplococcus intracellularis* von einem Nährboden auf den anderen erlischt sehr bald. Nach Weichselbaum ist es notwendig, alle 2 Tage Überimpfungen zu machen, wenn man die Kulturen lebend erhalten will. Hiermit stimmt die von den meisten Autoren, die sich später mit dem Studium des *Diplococcus intracellularis* beschäftigt haben, gemachte Beobachtung

¹ Weichselbaum. Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 3. 1903. p. 268 ff.; ebenda Bd. 4. 1904. p. 1182.

² Photogramme siehe u. a. bei Jaeger (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. Taf. VI), sowie bei Kamen (Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. Taf. VI).

³ Nach Kamen (l. c. p. 553) wächst der Kokkus auch bei Zimmertemperatur (18°), jedoch äusserst kümmerlich und langsam. Jaeger (Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 473) teilt mit, dass der Mikroorganismus auf Gelatine „entweder gar nicht oder sehr langsam und ohne Verflüssigung“ des Nährbodens wächst.

⁴ Councilman, Mallory und Wright (citirt p. 758, Anm. 4) fanden zur Kultivierung des *Diplococcus intracellularis* aus dem erkrankten Körper viel zweckmässiger als Agar das Loefflersche Blutserum (cf. oben p. 580).

⁵ Nach Weichselbaum (Mitteilung von 1898; citirt von Albrecht und Ghon. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. p. 793) wird auf der Oberfläche der Bouillon ein Kahmhäutchen entwickelt.

überein, dass der Kokkus gegen äussere Beeinflussungen, namentlich auch gegen das Austrocknen sehr empfindlich ist.¹

Die den künstlichen Kulturen entnommenen Kokken zeigen sich mikroskopisch meist zu Verbänden von je 2 Zellen angeordnet; auch einzelne Kokken, Tetraden und kleine Häufchen kommen vor. Die Kokken entsprechen in ihrer Form im Allgemeinen dem Gonokokkus (cf. p. 711). Ihre Grösse ist in einem und demselben Präparate eine wechselnde; die Färbung mit basischen Anilinfarbstoffen nehmen die Kokken in verschieden intensiver Weise an. Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der *Diplococcus intracellularis* entsprechend den Erfahrungen der allermeisten Untersucher nicht.² Die genannten Form-, Grösse- und Färbungsverhältnisse gelten auch für die aus Krankheitsmaterial entnommenen Kokken.

Die vorstehend berichteten Weichselbaumschen Befunde sind vielfach bestätigt worden. Weichselbaum untersuchte, wie oben gesagt, Fälle von sporadischer Cerebrospinalmeningitis. Nach Untersuchungen von Jaeger³ wird aber auch die eigentliche Meningitis epidemica (epidemische Genickstarre) gewöhnlich durch den Weichselbaumschen Diplokokkus veranlasst.⁴ Zu diesem Ergebnis sind auch die späteren Untersucher gelangt.⁵

¹ Vergl. z. B. auch die neuerdings publicierten Untersuchungen von v. Lingelsheim (Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1018). — Im Gegensatz dazu betont Jaeger (Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 474) die „ausserordentliche Dauerfähigkeit“ des Diplokokkus. Auch Germano (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 291) findet, dass der Kokkus der Austrocknung den grössten Widerstand entgegensetzt.

² Im Gegensatz dazu findet Jaeger (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 358; Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1902. p. 33) das Verhalten des Kokkus gegenüber der Gramschen Behandlung ungleich und schwankend. Heubner (bereits oben, p. 177, Anm. 1, citiert) hat ähnliche Erfahrungen gemacht, ebenso Lepierre (1902, 1903; ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. 1904. p. 43 und 101; ref. auch Hyg. Rundschau. 1904. p. 456).

³ Jaeger. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 19. 1895. p. 368; Deutsche med. Wochenschrift. 1899. p. 472 ff.

⁴ Dass im Übrigen sowohl sporadische Fälle von Cerebrospinalmeningitis wie epidemieartig gehäufte Fälle der Krankheit auch andere bakterielle Ursachen haben können, ist bereits oben (p. 735, 744) gesagt worden; siehe auch p. 762. Vergl. auch die ausführliche Studie von Councilman, Mallory und Wright: Epidemic cerebrospinal meningitis etc. A report of the State board of health of Massachusetts. Boston. 1898 (178 Seiten und 8 Tafeln), in welcher es sich um eine 1896/97 in Boston beobachtete grössere Epidemie handelt.

⁵ Vergl. z. B. Councilman, Mallory und Wright (citirt in vorstehender Anmerkung); Faber (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34. 1900. p. 253 ff.): Epi-

Wie oben gesagt, findet sich der *Diplococcus intracellularis* bei Fällen von Cerebrospinalmeningitis, die durch ihn veranlasst sind, in dem meningitischen Exsudate. Nach den Erfahrungen von v. Lingelsheim¹ gelingt der Nachweis hier mit Sicherheit nur, wenn die Entnahme des Krankheitsmaterials kurz nach dem Tode erfolgt; bereits 24 Stunden nachher ist der Befund (Kulturuntersuchung) häufig negativ. Durch Frohmann² wurde der *Diplococcus intracellularis* auch im Ohreiter aufgefunden bei Otitis media, die als Komplikation bei epidemischer Cerebrospinalmeningitis auftrat. Salomon³, J. Möller⁴, Martini und Rhode⁵ haben Fälle von septicaemischer (cf. p. 317) Verbreitung des Meningococcus intracellularis im Körper des Erkrankten (Nachweis im Blute) beobachtet.

Der erste Nachweis des *Diplococcus intracellularis* (durch Spinalpunktion; p. 467) beim lebenden Menschen gelang (auf der Heubner'schen Kinderklinik in Berlin) Finkelstein.⁶ Durch Scherer⁷ wurde bei Meningitiskranken der *Diplococcus intracellularis* im Sekret der Nasenhöhle regelmässig angetroffen. v. Lingelsheim⁸ gelang der Nachweis durch die Kultur in dem Sekret aus dem oberen Teile des Rachens⁹ von Meningitiskranken, und zwar namentlich im Beginn der Krankheit. Vielleicht ist diese Stelle die gewöhnliche Eintrittspforte für den Krankheitserreger¹⁰; bei der Meningitis bezw. vor dem Beginn der Krankheit wird der hintere Nasenrachenraum meist im Zustande der Entzündung angetroffen.

demie in Kopenhagen, Sommer 1898; Bettencourt und França (Ebenda Bd. 46. 1904. p. 463 ff.): Epidemie 1900—1903 in Portugal; v. Lingelsheim (Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1017 ff., 1217 ff.): Epidemie 1905 im ober-schlesischen Industriebezirk.

¹ v. Lingelsheim. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1217.

² Frohmann. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeil. p. 106.

³ H. Salomon. Berl. klin. Wochenschr. 1902. p. 1045.

⁴ J. Möller. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 12. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 34. 1904. p. 638.

⁵ Martini und Rhode. Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 32.

⁶ Finkelstein. Charité-Annalen. 1895. p. 297. (Citirt nach Heubner. Deutsche med. Wochenschr. 1896. p. 423, Anm.).

⁷ Scherer. Centr. f. Bakt. I. Bd. 17. 1895. No. 13/14.

⁸ v. Lingelsheim. l. c. p. 1018, 1019.

⁹ Die Entnahme wurde mit einer Metallsonde bewirkt, deren Ende mit Watte umwickelt ist. Die Sonde muss durch die Nase bis zum Rachen durchgeführt werden. Das entnommene Material muss möglichst rasch zur Untersuchung gelangen.

¹⁰ vergl. Weichselbaum. Fortschr. d. Med. 1887. p. 625; Westenhoeffer. Berl. klin. Wochenschr. 1905. p. 742.

Durch Jaeger¹ wurde der *Diplococcus intracellularis* gelegentlich auch im Harn bei Meningitis aufgefunden; v. Drigalski² hat ihn aus dem Inhalt von Herpesbläschen bei Meningitis, ferner auch (neben dem *Diplococcus pneumoniae*) aus typischem pneumonischem Sputum bei Meningitis gezüchtet. Durch C. Fraenkel³ wurde der Kokkus gelegentlich als Erreger eitriger Conjunctivitis mit diphtheroiden Auflagerungen bei Kindern festgestellt.

Slavýk⁴ hat den *Diplococcus intracellularis* gelegentlich auch in der Nasenhöhle bei ganz gesunden Kindern angetroffen. Nach neueren Feststellungen von v. Lingelsheim⁵ gehört der Kokkus nicht zu den gewöhnlichen Bewohnern des Nasenrachenraumes; er kann sich aber bei Gesunden finden, die mit Meningitiskranken in Beziehung standen.

Die epidemische Cerebrospinalmeningitis hat sich in vielen Epidemien als eine Krankheit namentlich des kindlichen Alters erwiesen⁶; auch in der jüngsten grossen Epidemie im ober-schlesischen Industriebezirk (1905) betrafen 80 % der Fälle Kinder unter 10 Jahren⁷; die Mortalität betrug hier etwa 50 %. Die Inkubationszeit schien kurz zu sein (1½ bis 2 Tage).⁸

Bei Tieren durch Einimpfen der Kulturen des *Meningococcus intracellularis* Meningitis zu erzeugen gelang Weichselbaum seinerzeit nicht mit Sicherheit. Später vermochte Heubner⁹ bei der Ziege durch Einverleibung des Kokkenmaterials Cerebrospinalmeningitis experimentell zu erzeugen. Heubner benutzte künstliche Kulturen oder auch (durch Spinalpunktion [cf. p. 467] entnommene) Exsudatflüssigkeit von menschlichen Krankheitsfällen; das Material wurde den Ziegen in den Subarachnoidealraum injiziert¹⁰; die Tiere gingen nach

¹ Jaeger. Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 474, Anm. 1.

² v. Drigalski. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 983, 984.

³ C. Fraenkel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 221 ff.

⁴ Slavýk. cf. Heubner. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Vereinsbeil. p. 109.

⁵ v. Lingelsheim. l. c. p. 1020.

⁶ Vergl. A. Hirsch. Handb. d. historisch-geogr. Pathol. 2. Bearb. 3. Abt. Stuttgart. 1886. p. 395.

⁷ Vergl. M. Kirchner. Berl. klin. Wochenschr. 1905. p. 711.

⁸ cf. Radmann. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 707.

⁹ Heubner. Deutsche med. Wochenschr. 1896. p. 423.

¹⁰ Die Technik ist nach Heubner folgende: „Man sticht die Kanüle einer Pravazspritze durch die geschorene, desinfizierte Haut zwischen zwei Processus spinosi der unteren Wirbelsäule ein und sieht an dem Austropfen klarer Flüssigkeit sehr bald, dass man an der richtigen Stelle ist. Durch

etwa $1\frac{1}{2}$ Tagen ein. Bettencourt und França¹ haben mit negativem Erfolge an Ziegen experimentiert. v. Lingelsheim² ist es jüngst bei Affen gelungen durch intraspinalen Injektion des Kokkenmaterials schwere, an die menschliche Genickstarre erinnernde Zustände zu erzielen (mit entsprechendem pathologischen und bakteriologischen Befund an den Hirnhäuten). Im Übrigen haben sich Versuchstiere der Infektion mit dem *Diplococcus intracellularis* wenig zugänglich gezeigt.

Über Giftbildung durch den Kokkus und Immunisierung von Kaninchen hat Lepierre³ berichtet. Durch Behandlung von Kaninchen mit dem Kokkus erhielt Jaeger⁴ spezifisch agglutinierendes (cf. oben p. 371 ff.) Serum. Bei Gelegenheit der ober-schlesischen Epidemie 1905 stellte v. Lingelsheim⁵ bei einzelnen Kranken schon in den ersten Tagen der Krankheit, bei anderen Fällen erst nach 1 bis 2 Wochen spezifisches Agglutinationsvermögen des Blutserums fest; die genannte Eigenschaft des Blutserums verschwand gelegentlich schnell, um manchmal hinterher wieder aufzutreten.

Nach neueren Feststellungen von v. Lingelsheim⁶ finden sich Bakterien, die in ihrer Form und ihrem Färbungsverhalten dem vorstehend besprochenen Meningokokkus ähnlich sind, in dem Nasenrachenraum des Menschen unter normalen Verhältnissen nicht selten, bei entzündlichen Processen häufig. Durch ihre biologischen Eigenschaften und speciell auch durch ihr Verhalten gegen spezifisch agglutinierendes Serum (cf. vorher) lassen sie sich von dem Meningitisserreger unterscheiden.

39. Der Influenzabacillus.

Bei Gelegenheit der Influenzaepidemie des Winters 1891/92 hat R. Pfeiffer⁷ an einem grösseren Krankenmaterial den Nachweis

diese Kanüle wird nun die bakterienhaltige Flüssigkeit in den Durasack injiziert.“

¹ Bettencourt und França. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 500.

² v. Lingelsheim. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1218.

³ Lepierre. l. c. (oben, p. 728, Anm. 2).

⁴ Jaeger. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 681 ff.; ebenda Bd. 35. 1904. p. 521 ff.; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 225 ff.

⁵ v. Lingelsheim. l. c. p. 1018.

⁶ v. Lingelsheim. l. c. p. 1020.

⁷ R. Pfeiffer. Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 2; Pfeiffer und Beck. Ebenda 1892. No. 21; Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893.

geführt, dass der katarrhalischen Influenza, d. h. derjenigen Form der Influenza, bei der in erster Linie die Luftwege erkrankt sind, eine bestimmte wohlcharakterisierte Bacillenart eigentümlich ist. Diese Bacillenart, „Influenzabacillus“, findet sich konstant und ausschliesslich bei Influenza¹; der Bacillus darf deshalb als der Erreger der katarrhalischen Influenza angesehen werden.

Wir haben uns die katarrhalische Influenza als einen sich primär in den Luftwegen abspielenden Krankheitsprozess vorzustellen. In leichten Fällen kann diese lokale Affektion die Schleimhaut des Nasenrachenraumes allein betreffen; der Process geht aber gewöhnlich auf die Trachea und die Bronchien über und kann in schwersten Fällen zu der (lobulären) Influenzapneumonie führen. In jedem Falle findet man in dem die erkrankte Schleimhaut bedeckenden Sekret die specifischen Stäbchen. Dieselben liegen in frischen, fiebernden Fällen meist frei im Schleim (vergl. das Photogramm Taf. X, Fig. 56); in der Reconvalescenz zeigen sie sich vielfach im Innern von Eiterzellen eingeschlossen. Bei der Vermehrung der Stäbchen an Ort und Stelle wird ohne Zweifel ein Gift gebildet, welches in den Körper hineingelangt und die schweren, der Influenza eigentümlichen Allgemeinsymptome verursacht. Die Stäbchen finden sich in dem (gelbgrünlichen, zähschleimigen) Sputum der Influenzakranken; sie sind um so mehr von begleitenden Bakterien frei, aus je tieferen Stellen der Luftwege das Sputum stammt. Bei der Sektion von Fällen, die auf der Höhe der Krankheit verstorben sind, findet man die Influenzastäbchen in dem Inhalte der erkrankten kleinen Bronchien in Reinkultur. Die natürliche Infektion des Menschen geschieht bei der katarrhalischen Influenza ohne Zweifel durch Inhalation des Erregers.

Was die sogenannte „nervöse“ Influenza angeht, so hat zuerst A. Pfuhl² in einer Reihe von schweren Krankheitsfällen mit den Erscheinungen der Cerebrospinalmeningitis in dem meningitischen eitrigen Exsudate mikroskopisch und durch Kultur Influenzabacillen nachgewiesen.³

¹ Lord (Boston med. and surg. journ. Dec. 18, 1902) allerdings gibt an, in dem Sputum von 60 unter 100 nicht ausgewählten, an Husten leidenden Patienten Influenzabacillen festgestellt zu haben. Die Angabe soll hier zunächst nur registriert werden.

² A. Pfuhl. cf. Pfuhl und Walter. Deutsche med. Wochenschr. 1896. No. 6, 7; Pfuhl. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 26. 1897. p. 112ff.; vergl. auch Pfuhl. Berl. klin. Wochenschr. 1892. No. 39, 40.

³ Vergl. ferner Cornil und Durante (Acad. de méd. 1895. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 18. p. 287): Fall von Meningitis mit Influenzabacillen im

Im Blut des Influenzakranken wurden die Influenzabacillen mikroskopisch von Canon¹ festgestellt. Sie scheinen sich aber ganz ausserordentlich selten und spärlich im Blute vorzufinden. — Chiari² fand (durch das Kulturverfahren) in einem Sektionsfalle von Influenza die R. Pfeifferschen Bacillen in der geschwollenen Milz. Einen Fall von schwerer Allgemeininfektion mit Influenzabacillen beschrieb Slawyk.³ Heyrovský⁴ beobachtete einen durch Influenzabacillen veranlassten Fall von Cholecystitis, P. Cohn⁵ einen Fall primärer Urethritis, bei dem sich Influenzabacillen im Sekret fanden. Fälle von Anginen, in denen sich — neben Streptokokken — Influenzabacillen in den Belägen u. s. w. fanden, hat Kamen⁶ bekannt gegeben. Über Influenzapharyngitis und -laryngitis siehe Treitel.⁷

Der Influenzabacillus ist ein sehr kleines, dünnes Stäbchen (kürzer und dünner als der Bacillus der Mäusesepticaemie [p. 602]) mit abgerundeten Enden; vergl. das bereits erwähnte Photogramm Taf. X, Fig. 56. Eigenbewegung fehlt. Die Stäbchen liegen meist einzeln oder zu zweien mit einander verbunden (Teilungsvorgänge). Der Influenzabacillus färbt sich mit den gewöhnlichen Farbstofflösungen; nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt er sich nicht. In gefärbten Präparaten zeigen sich häufig die Endpole der Stäbchen gefärbt, während die Mitte ungefärbt ist.

Der Bacillus ist streng aërob. Er lässt sich künstlich bei Brüt-

Eiter. Ähnliche Fälle haben auch E. Fraenkel (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. p. 329), Jundell (Jahrb. f. Kinderhkl. Bd. 59. 1904. p. 777 ff.) und andere Autoren beschrieben. Die Diagnose vermochte Jundell durch Untersuchung des durch Lumbalpunktion (cf. oben p. 759) gewonnenen Exsudates zu stellen. — Nauwerck (Deutsche med. Wochenschr. 1895. p. 395) hat in einem Falle von apoplektischer Encephalitis (bei der die Nase [Schnupfen] wahrscheinlich als Eingangspforte für die Bakterien gedient hatte) in der Ventrikelflüssigkeit durch Kultur, in dem encephalitischen Herde mikroskopisch Bacillen nachgewiesen, die mit Wahrscheinlichkeit als Influenzabacillen anzusprechen sind.

¹ Canon. Deutsche med. Wochenschr. 1892. No. 2; Virch. Arch. Bd. 131. 1893.

² Chiari. Prager med. Wochenschr. 1893. p. 632.

³ Slawyk. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 443.

⁴ Heyrovský. Wien. klin. Wochenschr. 1904. No. 23. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 36. p. 125.

⁵ P. Cohn. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1152 ff.

⁶ Kamen. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 339 ff.; ebenda I. Or. Bd. 35. 1903. p. 150 ff.

⁷ Treitel. Arch. f. Laryngol. Bd. 13. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 31. 1902. p. 714.

temperatur züchten; das Temperaturminimum liegt bei etwa 26–27° C., das Temperaturmaximum bei 42° C.

Der *Bacillus* wächst auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden durchaus gar nicht; dagegen erhält man einen ausgezeichneten Nährboden für diesen Organismus, wenn man frisches Blut auf die Agarfläche aufstreicht („Blut-Agar“; cf. oben p. 202). Es eignet sich zu diesem Zwecke Blut von Menschen, Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben, Fröschen. Ein ganz besonders üppiges Wachstum erhält man auf Taubenblut-Agar.¹

Überträgt man das bronchiale Sputum des Influenzakranken oder den bei der Sektion entnommenen Inhalt der erkrankten Bronchien — am besten, nachdem man das Material zunächst mit Bouillon zu einer dünnen Aufschwemmung verrieben hat — auf Blutagar, so bilden sich binnen 24 Stunden im Brutschrank Kolonien des Influenzabacillus. Dieselben erscheinen als dicht gedrängt stehende, wasserhelle Tröpfchen; meist sind sie so klein, dass man behufs ihrer deutlichen Erkennung die Loupe zu Hülfe nehmen muss. Mikroskopisch erscheinen die Kolonien strukturlos. Andere Nährböden (gewöhnliches Agar, Glycerin-Agar, Blutserum etc.), welche man in derselben Weise beimpft, bleiben (bei ausschliesslicher Anwesenheit von Influenzabacillen) durchaus steril. Die Eigenschaft, ausschliesslich auf hämoglobinhaltigen Nährböden zu wachsen, ist dem Influenzabacillus (und einigen ihm nahestehenden Arten; vgl. p. 766) eigentümlich und kann zur Unterscheidung desselben von anderen Bakterienarten benutzt werden. Mikroskopisch ist eine Differentialdiagnose von ähnlichen Bakterienarten nicht mit Sicherheit möglich.

Auf dem Blutagar lassen sich die Influenzabacillen in beliebig vielen Generationen fortzüchten. Die einzelnen Kulturen bleiben bis zu mehreren Wochen lebensfähig. Durch die wiederholte Umzüchtung verlieren die Influenzabacillen ihre Eigenschaft, ausschliesslich auf hämoglobinhaltigen Nährböden zu gedeihen, nicht.

Delius und Kolle² empfehlen zur Herstellung von Massenkulturen des Influenzabacillus eine Blut-Bouillon.³

¹ Die mit dem Blut bestrichenen Agarröhrchen stellt man vor der Aufimpfung des Influenzamaterials zweckmässig 24 Stunden lang in den Brutschrank, um sie auf ihre Sterilität zu prüfen. — Über die Verwendung von Agar, welches mit Taubenblut vermischt ist, vergl. Czaplewski. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 667 ff.

² Delius und Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 329.

³ Dieselbe wird folgendermassen bereitet: $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ccm defibriniertes Taubenblut wird zu 50 ccm steriler Bouillon zugesetzt, welche in einem Kolben

Grassberger¹ hat darauf aufmerksam gemacht, dass das Wachstum von Kolonien des Influenzabacillus auf Blutagarplatten durch gewisse andere Bakterien, namentlich auch durch Staphylokokken, die sich zugleich mit ihnen entwickeln, begünstigt wird. Cantani² sah einen solchen das Wachstum der Influenzabacillen begünstigenden — resp. überhaupt erst ermöglichenden — Einfluss durch fremdes (und zwar lebendes sowohl wie totes) Bakterienmaterial auch auf gewöhnlichem, d. h. nicht mit Blut versetztem, Nähragar. Auch M. Neisser³, Luerssen⁴, Ghon und v. Preyss⁵ haben solche Beobachtungen bekannt gegeben.

Sporenbildung existiert bei dem Influenzabacillus nicht.

Gegen Austrocknung (und ebenso gegen andere schädigende Einflüsse) ist der Influenzabacillus ganz ausserordentlich empfindlich. Im feuchten Zustande, z. B. in Influenzasputum, welches vor Austrocknung bewahrt bleibt, kann er wahrscheinlich wochenlang entwicklungsfähig bleiben. Über das Verhalten des Bacillus gegen chemische Desinfektionsmittel vergl. auch Onorato.⁶

Was die Empfänglichkeit von Versuchstieren angeht, so vermochte R. Pfeiffer nur bei Affen eine der katarrhalischen Influenza des Menschen ähnliche Affektion (durch intratracheale Injektion der Reinkultur) zu erzielen. Gegen das spezifische Gift, welches in den Kulturen enthalten ist, zeigen sich Kaninchen sehr empfindlich. Die Tiere bekommen nach der Einverleibung desselben Dyspnoe und lähmungsartige Schwäche der Muskulatur. Cantani⁷ sah nach intrakraniellen (subduralen) Injektionen lebender (oder auch abgetöteter) Influenzabacillenkulturen bei Kaninchen gewöhnlich (in 20—30 Stunden) den Tod eintreten; bei der Sektion fanden sich meningitische Prozesse. Über die Wirkung des Influenzabacillus auf Versuchstiere vergl. im Übrigen die Studien von Perez.⁸

mit flachem Boden enthalten ist. Man schüttelt das Gemisch und lässt es schnell gefrieren. Nach einigen Stunden wird es aufgetaut: man erhält so den fertigen Nährboden, eine gleichmässig rot gefärbte Flüssigkeit. Verunreinigungen dieses Nährbodens sind häufig (cf. p. 764, Anm. 1).

¹ Grassberger. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 25. 1897. p. 461 ff.

² A. Cantani jr. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 743 ff; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 37 ff.

³ M. Neisser. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 463.

⁴ Luerssen. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 437 ff.

⁵ Ghon und v. Preyss. Ebenda. p. 536.

⁶ Onorato. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 704 ff.

⁷ A. Cantani jr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 23. 1896. p. 265 ff.

⁸ Perez. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 64. 1902; hier auch die Literatur.

Bei Versuchen, Tiere gegen die Wirkung des Influenzabacillus resp. seines Giftes zu immunisieren, bekamen Delius und Kolle¹ negative Resultate. Nach den genannten Autoren zeigen auch Menschen, die Influenza überstanden haben, keine Spur von specifisch wirkenden Substanzen (cf. oben p. 345) in ihrem Blute. Cantani² hatte in mühsamen Immunisierungsversuchen bei Meerschweinchen und Hunden bessere Resultate. Das Serum seiner vorbehandelten Tiere hatte, im R. Pfeifferschen Versuch (cf. oben p. 368, 659) geprüft, die Fähigkeit, Influenzabacillen schnell aufzulösen.

Der Serodiagnostik (cf. p. 541) haben sich Influenzaerkrankungen des Menschen bisher nicht zugänglich gezeigt.

R. Pfeiffer³ hat seinerzeit auch von einem Pseudoinfluenzabacillus berichtet, welchen er bei — mit Influenza nicht in Zusammenhang stehender — Bronchopneumonie (bei diphtherieerkrankten Kindern) in den Lungenherden fand. Der Bacillus ist etwas grösser als der Influenzabacillus⁴, wächst wie dieser nur auf bluthaltigen Nährböden und bildet auf Blutagar influenzaähnliche Kolonien. — Über weitere „hämoglobino-phile“ („hämophile“) Bacillen vergl. auch das nächste Kapitel, ferner Friedberger⁵ sowie Klieneberger.⁶

An dieser Stelle sei auch der von R. Pfeiffer⁷ gefundene, sog. *Micrococcus catarrhalis* genannt, ein bei fieberhafter Bronchitis auftretender, aber häufig auch saprophytisch im Respirationstraktus vorkommender⁸, als Diplococcus und in Tetraden, nicht in Kettenform erscheinender, nach der Gramschen Methode (cf. p. 171 ff.) sich nicht färbender Kokkus, welcher am besten bei 37° C. auf den Nährböden wächst, aber auch auf Gelatine, und zwar ohne sie zu verflüssigen, gedeiht. Der *Micrococcus catarrhalis* scheint gelegentlich auch bei Influenzaepidemien eine gewisse Rolle zu spielen. Bei der mikroskopischen Untersuchung von Sputumpräparaten kann seine Unter-

¹ Delius und Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 327 ff.

² A. Cantani jr. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 505 ff.

³ R. Pfeiffer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 13. 1893. p. 383.

⁴ Siehe das Photogramm l. c. Taf. IX, Fig. 12.

⁵ Friedberger. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 401 ff.

⁶ Klieneberger. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 575 ff.

⁷ R. Pfeiffer. cf. Flüge, Die Mikroorganismen. 3. Aufl. 1896. Bd. 2. p. 154.

⁸ vgl. Ghon, H. Pfeiffer und Sederl. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. 1902.

scheidung von dem Influenzabacillus Schwierigkeiten machen.¹ Die Pathogenität für Versuchstiere scheint gering zu sein.

40. Bakterien bei Keuchhusten.

Die Ätiologie des Keuchhustens ist bisher nicht sicher festgestellt. Von einer Reihe von Autoren sind — von einander mehr oder weniger verschiedene — Bakterienbefunde bei Keuchhusten erhoben und die betreffenden Mikroorganismen mit mehr oder weniger grosser Sicherheit bzw. Wahrscheinlichkeit als Erreger der Krankheit hingestellt worden. Die wichtigsten der Befunde sind folgende:

Afanassieff² fand 1887 in 10 Fällen von Keuchhusten im Sputum konstant einen kleinen, eigenbeweglichen, sporenbildenden Bacillus, welcher bei Brüttemperatur und auch bei Zimmertemperatur sich künstlich züchten liess, die Gelatine nicht verflüssigte, und dessen Kulturen, in die Trachea von jungen Hunden und Katzen injiziert, fieberhafte Bronchopneumonie hervorriefen. Afanassieff war geneigt, den Bacillus für den Erreger des Keuchhustens zu halten.

Czaplewski und Hensel³ beobachteten 1897 bei einer Keuchhustenepidemie in Königsberg im Sputum konstant sehr kleine, in ihrer Form dem Influenzabacillus ähnliche Stäbchen, welche bei der Behandlung mit Anilinfarben häufig nur an den Endpolen die Färbung annahmen („Polbakterien“), und die sich auf den künstlichen Nährböden, auch bei hoher Zimmertemperatur (23° C.), züchten liessen. Tierversuche verliefen negativ. Wegen der Konstanz des Befundes sahen die Autoren die genannte Bakterienart als Erreger des Keuchhustens an. Durch Reyher⁴ sind neuerdings in 34 Fällen von Keuchhusten die Bakterien von Czaplewski und Hensel wiederum konstant aufgefunden worden.

Vincenzi⁵ fand 1898 einen sehr kleinen „Kokkobacillus“

¹ vergl. Klieneberger. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 575 ff.

² Afanassieff. Petersb. med. Wochenschr. 1887. No. 39 ff. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 14 und Baumgartens Jahresber. 1887. p. 264.

³ Czaplewski und Hensel. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 586; auch Centr. f. Bakt. Bd. 22. 1897. No. 22/23 ff.; Czaplewski. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. Dort Taf. VIII mikrophotographische Darstellungen des Bakteriums und seiner Kolonien.

⁴ Reyher. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 58. 1903. p. 605 ff. (Arbeit aus der Heubnerschen Kinderklinik in Berlin). Dort Taf. VI 8 Mikrophotogramme.

⁵ Vincenzi. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 631 ff.

in Keuchhustensputum. Derselbe ist ohne Eigenbewegung, lässt sich künstlich züchten, wächst aber nicht unter 24° C., färbt sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) nicht. Für Versuchstiere zeigte er sich nicht pathogen.

Luzzatto¹ fand 1900 in Keuchhustensputum häufiger einen dünnen, schlanken, nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) sich nicht färbenden, dem Influenzabacillus ähnlichen Bacillus („*Bacillus minutissimus sputi*“), der von dem oben (p. 766) genannten „*Pseudoinfluenzabacillus*“ verschieden ist (er ist viel kleiner als letzterer).

Jochmann und Krause² haben 1901 in Keuchhustensputum ein dem Influenzabacillus äusserst nahestehendes, vielleicht mit demselben identisches Stäbchen aufgefunden („*Bacillus pertussis Eppendorf*“), welches mit dem Influenzabacillus u. a. auch die Eigenschaft gemein hat, künstlich sich nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden züchten zu lassen. Durch weitere Studien³ ist dann Jochmann zu dem Ergebnis gelangt, dass der genannte Bacillus sich fast konstant im Keuchhustensputum vorfindet, dass er gegen Ende der Krankheit nicht mehr angetroffen wird, und dass er fast in allen Fällen die komplizierenden Bronchopneumonien bedingt; nach dem Autor kommt er vielleicht als Ursache des Keuchhustens in Betracht.

Bezüglich der Literatur der Keuchhustenbakteriologie sei im Übrigen auf die citierten Arbeiten von Vincenzi, Jochmann und Krause, Reyher, Jochmann verwiesen.

41. Der „Koch-Weekssche“ Bacillus.

R. Koch⁴ hat 1883 in Alexandrien Fälle von egyptischer Augenkrankheit (Conjunctivitis) untersucht und bei bösartigerer Entzündung in dem Eiter einen wahrscheinlich mit dem Gonokokkus (oben p. 710 ff.) zu identifizierenden Mikroorganismus aufgefunden; bei einem anderen, weniger gefährlichen Prozesse fanden sich regelmässig sehr kleine Bacillen in den Eiterkörperchen. Die Bacillen wurden

¹ Luzzatto. Centr. f. Bakt. I. Bd. 27. 1900. p. 817 ff. (Arbeit aus der Escherichschen Kinderklinik).

² Jochmann und Krause. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 36. 1901. p. 193 ff. (Arbeit aus dem Krankenhause Eppendorf zu Hamburg); Photogramme dasselbst Taf. IX.

³ Jochmann und Moltrecht. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 15 ff.; Jochmann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 44. 1903. p. 498 ff.

⁴ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1883. p. 744.

dann 1887 von Weeks¹ sowie von Kartulis² in künstlicher Kultur gewonnen. Die letztere machte Schwierigkeiten. Nach Kamen³, welcher die Stäbchen bei einer Epidemie sehr ansteckender Conjunctivitis fand, wachsen sie nur auf hämoglobinhaltigen Nährböden, wie der Influenzabacillus (cf. oben p. 764).⁴ Morax sowie Weichselbaum und Müller⁵ fanden auch Wertheimsches Serumagar (cf. oben p. 712) als Nährboden geeignet. Im Übrigen findet das Wachstum stets nur bei Brüttemperatur statt. Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der „Koch-Weekssche“ Bacillus nicht. Auf Versuchstiere hat sich der Bacillus nicht übertragen lassen; dagegen ist durch eine Reihe von Untersuchungen festgestellt, dass die künstliche Applikation der Reinkultur des Bacillus auf die menschliche Augenbindehaut gewöhnlich Conjunctivitis hervorruft.

Die durch den genannten Bacillus hervorgerufene Conjunctivitisform tritt gewöhnlich als akute Erkrankung auf; die Entzündung kann jedoch unter Milderung der Symptome in einen chronischen Zustand übergehen; die Bacillen können sich dann in den Falten der Conjunctiva lange Zeit in infektionstüchtigem Zustand halten.⁶ Die Krankheit ist, ausser in Egypten, in Europa, speciell vielfach auch in Deutschland, ferner auch in Amerika beobachtet worden. Bezüglich der Literatur sei auf Hoffmann sowie auf die oben citierte zusammenfassende Darstellung von Axenfeld verwiesen. Was die systematische Stellung des Erregers der Krankheit angeht, so steht derselbe dem Influenzabacillus in seinen Eigenschaften sehr nahe, ist aber wahrscheinlich nicht mit ihm zu identifizieren.

42. Der Streptobacillus des Ulcus molle.

In dem Sekret des weichen Schankers (Ulcus molle, venerisches Geschwür) ist zuerst (1889) durch Ducrey⁷ ein bestimmter

¹ Weeks. Arch. f. Augenheilk. Bd. 17. 1887.

² Kartulis. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. p. 259 ff.

³ Kamen. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 401 ff. Hier, p. 456, 3 Tafeln schöne Photogramme.

⁴ Vergl. auch R. Hoffmann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 109 ff.

⁵ Morax. Weichselbaum und Müller. Citirt nach Axenfeld (Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 3. 1903. p. 497).

⁶ vergl. z. B. Hoffmann. l. c.

⁷ Ducrey. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 378; ebenda I. Bd. 18. 1895. p. 290.

Bacillus konstant nachgewiesen worden, dessen einzelne Zellen 1,5 bis $2\ \mu$ lang, 0,5 bis $1\ \mu$ breit sind und abgerundete Enden besitzen; die Bacillen finden sich — einzeln oder zu mehreren aneinander gereiht — sowohl ausserhalb der Eiterzellen, wie auch im Innern der letzteren. Durch Krefting¹, durch Unna² und andere Autoren wurde der Ducreysche Befund bestätigt. Unna wies die Bacillen auch innerhalb des erkrankten Gewebes nach; hier finden sie sich in Ketten („Streptobacillen“), die häufig in neben einander herlaufenden Zügen angeordnet sind. Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färben sich die Bacillen nicht. Über Gelingen der künstlichen Reinkultur haben zuerst Istamanoff und Akspianz³ berichtet (sie verwendeten ein mit Hülfe von Menschenhaut hergestelltes Agar), ferner Lenglet⁴, welcher ein mit Menschenblut versetztes Agar als Nährboden verwandte, das seinerseits unter Verwendung eines aus Menschenhaut hergestellten Peptons bereitet war. Bezançon, Griffon und Le Sourd⁵ gelang die Züchtung auch auf einem mit Kaninchenblut hergestellten Blut-Agar. Zum Gelingen der Reinkultur sind besondere Kunstgriffe (eine Art Desinfektionsbehandlung oder sorgfältiges Auswaschen⁶ des das Ausgangsmaterial liefernden Geschwürs) notwendig, durch welche die Anwesenheit fremder Mikroorganismen möglichst ausgeschlossen wird. Der Streptobacillus des Ulcus molle bildet auf der Oberfläche des Blut-Agar flache, scheibenförmige Kolonien von zäher Konsistenz, die wenig Neigung zeigen, zu konfluieren.⁷ Die Kolonien zeigen sich mikroskopisch zusammengesetzt aus einzeln liegenden oder zu kleinen Ketten vereinigten Bacillen; im Kondenswasser (cf. oben p. 203) der Blutagarröhrchen kommt es zur Ausbildung langer Ketten. Auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden wächst der Streptobacillus nicht. Die Verimpfung der Reinkulturen auf die gewöhnlichen Versuchstiere des Laboratoriums hat keinen Erfolg; dagegen ist es Istamanoff und Akspianz, sowie Bezançon, Griffon

¹ Krefting. 1891 (Schwedisch). (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 12. p. 876); Ann. de dermat. et de syph. 1893. (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 14. p. 369).

² Unna. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. p. 481; ebenda Bd. 16. 1894. p. 655.

³ Istamanoff und Akspianz. 1897. (Russisch). — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. p. 665.

⁴ Lenglet. Ann. de dermat. et de syph. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 31. p. 172.

⁵ Bezançon, Griffon und Le Sourd. Ann. de dermat. et de syph. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 31. p. 173, 625.

⁶ vergl. z. B. Tomaszewski. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 331.

⁷ cf. Tomaszewski. l. c. p. 334.

und Le Sourd gelungen, durch Übertragung der Reinkultur auf den Menschen typisches *Ulcus molle* zu erzeugen. Tomaszewski¹, der bei Selbstversuchen ebenfalls typische Infektion mit Reinkulturen erzielte, gelang dann die Erzeugung des weichen Schankers durch Verimpfung der Reinkultur auch bei einem Kronenaffen. Nach alledem ist der Ducreysche *Streptobacillus* als der Erreger des *Ulcus molle* anzusehen.

Eine zusammenfassende Darstellung der Literatur findet man bei v. Zeissl.²

43. Der *Micrococcus Melitensis*.

Als Ursache des Maltafiebers (Mitteländisches Fieber, Mediterranean fever), einer zuerst auf Malta, dann auch in anderen Mittelmeerländern, ferner auch an Küsten ausserhalb des mittelländischen Meeres beobachteten, meist sich über eine Reihe von Monaten hinziehenden fieberhaften, auf Chinin nicht reagierenden Erkrankung des Menschen, die nur selten zum Tode führt, übrigens früher häufig mit Typhus und Malaria verwechselt worden ist, hat Bruce³ einen sehr kleinen Kokkus (*Micrococcus Melitensis*) festgestellt, der sich in der Milz, auch im Blute der an der Krankheit Gestorbenen fand, auch *intra vitam* (durch Punktion) aus der Milz gewonnen werden kann. Der Kokkus ist ohne Eigenbewegung, färbt sich nicht nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.); er wächst auf den künstlichen Nährböden nur langsam, am besten bei Brüttemperatur; die Nährgelatine wird nicht verflüssigt. Die Form der Zellen des Kokkus in den künstlichen Kulturen ist eine sehr wechselnde⁴; häufig sind stäbchenförmige, keulen- oder eiförmige Exemplare. Bei Affen gelang es Bruce durch subkutane Einimpfung der Kulturen eine Erkrankung hervorzurufen, die mit der Krankheit des Menschen Ähnlichkeit zeigte. Durham⁵ fand später auch Kaninchen und Meerschweinchen in gewisser Weise empfänglich.

¹ Tomaszewski. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 466.

² v. Zeissl. Centr. f. Bakt. u. Ref. Bd. 31. 1902. p. 169 ff.

³ Bruce. Vergl. die Referate in Baumgartens Jahresber. 1893. p. 101, sowie im Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 382.

⁴ Vergl. Durham. Journ. of path. and bact. vol. 5. (ref. Hyg. Rundschau. 1899. p. 243); Konrich. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 263; ferner V. Babes. Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 3. 1903. p. 443. Babes will den Mikroorganismus zu den Bacillen stellen.

⁵ Durham. l. c.

Die Untersuchungen von Bruce sind in der Folge durchaus bestätigt worden. Die Literatur siehe u. a. bei V. Babes.¹

Nach neueren Feststellungen der englischen Maltafieber-Kommission wird der Kokkus in der Mehrzahl der Erkrankungsfälle zeitweise mit dem Urin ausgeschieden.² Die Kommission hat ferner festgestellt, dass die Ziege spontan an Maltafieber erkranken und den Krankheitserreger mit der Milch und dem Urin zur Ausscheidung bringen kann.³

Durch das Blutserum des erkrankten Menschen ebenso wie dasjenige erkrankter Ziegen wird der *Micrococcus Melitensis* spezifisch agglutiniert.⁴

44. Der *Micrococcus tetragenus*.

Der *Micrococcus tetragenus* wurde von R. Koch⁵ (1884) in einer phthisischen Lungenkaverne entdeckt. Gaffky⁶ studierte ihn näher und konstatierte seine pathogenen Eigenschaften für manche Versuchstiere. Der Organismus wurde dann von Biondi⁷ auch in normalem menschlichem Speichel vorgefunden.

Der Kokkus bietet, aus dem tierischen Organismus entnommen, die Eigentümlichkeit dar, dass er meist in Gruppierungen zu je vier Exemplaren auftritt, die von einer gemeinsamen Hülle, Kapsel, umgeben sind. In Fig. 76 auf Taf. XIII, welche nach einem Ausstrichpräparate des Milzsaftes der an der Tetragenus-Infektion gestorbenen Maus aufgenommen ist, sieht man diese Gruppierung und auch die Hüllenbildung deutlich.

Der *Micrococcus tetragenus* gedeiht, am besten bei Sauerstoffanwesenheit, auf den gewöhnlichen Nährböden. Auf der Gelatineplatte werden weisse, glänzende, über die Oberfläche kuppenförmig prominierende Kolonien gebildet. Die Gelatinestichkultur entwickelt sich sowohl längs des Impfstiches wie auf der Oberfläche; es

¹ V. Babes. l. c.

² Reports of the Commission appointed by the admiralty etc. for the investigation of Mediterranean fever etc. part III. London. August 1905. p. 56 ff.: Kennedy.

³ l. c. p. 83: Zammit; p. 84 ff.: Horrocks.

⁴ Vergl. über die Agglutinierung des *Micr. Melitensis* auch Konrich. l. c.

⁵ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 33.

⁶ Gaffky. Langenb. Arch. Bd. 28.

⁷ Biondi. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887.

bilden sich weisse, auf der Oberfläche glänzende Wucherungen. Die Gelatine wird nicht verflüssigt.

Auf Agar entstehen weisse Überzüge; auf der Kartoffel bilden sich schleimige, fadenziehende Beläge.

Der *Micrococcus tetragenus* ist für graue und weisse Hausmäuse¹ und Meerschweinchen pathogen, ebenso für Ratten²; Feldmäuse³ verhalten sich fast stets immun, Kaninchen und Hunde sind nicht zu infizieren. Die empfänglichen Tiere erkranken nach subkutaner Einverleibung und gehen (weisse Mäuse nach 3—6—8 Tagen) an einer Septicaemie (cf. p. 317) zu Grunde. Martin⁴ fand auch Eidechsen (die bei etwa 32° C. gehalten werden) empfänglich für die Infektion. Wahrscheinlich vermag der *Micrococcus tetragenus* auch in der menschlichen Pathologie, speciell als Eiterungserreger, eine Rolle zu spielen.⁵

Der *Micrococcus tetragenus* färbt sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.). Im Übrigen verhält er sich hinsichtlich der Färbbarkeit seines Protoplasmakörpers und seiner Kapsel wie der *Diplococcus pneumoniae* (cf. p. 747).

Ausser dem vorstehend beschriebenen typischen „*Micrococcus tetragenus*“ sind in einzelnen Krankheitsfällen beim Menschen noch andere, der Form der Zellverbände nach als „*Tetragenus*“ zu bezeichnende Kokkenarten beobachtet, die z. T. mit der Fähigkeit der Farbstoffproduktion ausgestattet sind.⁶

¹ Die frühere Angabe der Lehrbücher, die graue Hausmaus sei refraktär gegen die Infektion mit dem *Micrococcus tetragenus*, ist, wie Lode (Centr. f. Bakt. Bd. 29. 1901. p. 298 ff.) nachgewiesen hat, irrtümlich: graue Hausmäuse sterben 2 bis 6 Tage nach der subkutanen Impfung.

² cf. Bosc und Galavielle. Arch. de méd. exp. 1899.

³ cf. auch Flügge, Grundriss der Hyg. 5. Aufl. Leipzig 1902. p. 60.

⁴ Martin. Diss. Heidelberg. 1904. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 36. p. 128.

⁵ cf. Steinhaus. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 5. 1889; Kapper. Wien. med. Presse. 1890. No. 27; Viquerat. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 18. 1894. p. 411; Bosc und Galavielle. l. c. — Fornaca (Riforma med. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. p. 42) hat über einen Fall von septicaemischer (cf. oben p. 317) Infektion des Menschen mit dem Kokkus berichtet.

⁶ Vergl. Boutron (Thèse. Paris. 1893. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 16. p. 971); Boschi und Bellei (1897. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 23. p. 856); Vincenzi (Riforma med. 1897. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 24. p. 193).

45. Die Spirochaete des Recurrensfiebers.

Bei dem Rückfallfieber (*Typhus recurrens*) wurde durch Obermeier¹ (1873) das konstante Vorkommen sehr beweglicher Spirillen (*Spirochaete Obermeieri*) im Blute festgestellt. Die Spirillen (cf. Taf. XII, Fig. 70), welche ziemlich grosse Gebilde mit spitz zulaufenden Enden sind, finden sich nur während der Fieberanfälle, nicht während der Apyrexie. Nur ein einziger Fall ist (von Naunyn²) beschrieben, in welchem sich auch während der fieberfreien Stadien Spirillen im Blute vorfanden (wenn auch spärlicher als während des Fiebers).

Das Recurrensspirillum zeigt sich der Färbung mit den gebräuchlichen basischen Anilinfarben zugänglich. Nach der Gramschen Methode (p. 171ff.) färbt es sich nicht. Eine fast isolierte Färbung der Recurrensspirillen in Blutpräparaten erhält man mit Hilfe einer speciell für diagnostische Zwecke zu empfehlenden Methode, die der Verf.³ 1885 angegeben hat, und die bereits oben (p. 127) besprochen wurde. Das auf Taf. XII, Fig. 70, dargestellte Präparat wurde nach dieser Methode gefärbt.

Die Spirillen des Rückfallfiebers künstlich zu züchten ist bis jetzt nicht gelungen. Sporenbildung ist nicht bekannt. Wie Pasternatzky⁴ fand, halten sich die Recurrensspirillen in dem Körper des bei 0° C. gehaltenen Blutegels bis zu 10 Tagen lebend. (Der Blutegel wird, nachdem er sich an dem fiebernden Recurrenskranken vollgesogen hat, auf Eis gelegt.)

Von Versuchstieren hat sich nur der Affe für die Infektion mit *Febris recurrens* zugänglich gezeigt. Der Affe erkrankt, wie Koch⁵ und Carter⁶ festgestellt haben, nach Einimpfung spirillenhaltigen Recurrensblutes an typischer Recurrens. Die Inkubationsdauer beträgt beim Affen durchschnittlich $3\frac{1}{2}$ Tage. Der Affe bekommt nur einen Fieberanfall; Rückfälle wie beim Menschen werden bei der Recurrens-

¹ Obermeier. Centr. f. d. med. Wissensch. 1873. No. 10; Berl. klin. Wochenschr. 1873. No. 35.

² Naunyn. Mitt. a. d. med. Klinik zu Königsberg i. Pr. 1888.

³ C. Günther. Fortschr. d. Med. 1885. p. 755.

⁴ Pasternatzky. Wratsch. 1890. — cf. Centr. f. Bakt. Bd. 10. p. 198.

⁵ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1879. p. 327; Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 167—168; Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1866.

⁶ Carter. cf. Deutsche med. Wochenschr. 1879. p. 189.

infektion des Affen nicht beobachtet. Entmilzte Affen scheinen sich gegen die Recurrensinfektion im Allgemeinen empfindlicher zu verhalten als normale Tiere.¹

Auch beim Menschen lässt sich durch Einimpfung spirillenhaltigen Recurrensblutes Recurrens künstlich erzeugen, wie zuerst durch Moschutkowski² nachgewiesen wurde. — Bezüglich der Frage der spontanen Infektion des Menschen mit Recurrens ist vielleicht die Feststellung von Tictin³ von Bedeutung, dass Wanzen, die auf recurrenskranken Menschen (oder Affen) parasitieren, in ihrem Körper Recurrensspirillen enthalten und dieselben längere Zeit (in Form und Beweglichkeit deutlich nachweisbar) daselbst konservieren können. Karlinski⁴, welcher die Spirillen ebenfalls im Darmtraktus von Wanzen (nicht von Läusen und Flöhen), die mit Recurrenskranken in Berührung waren, regelmässig fand und feststellte, dass sich die Spirillen im Darminhalt der Wanzen 30 Tage lang beweglich halten können, sieht die gewöhnliche Bettwanze (*Acanthia lectularia*) für den Überträger der Krankheit an. In Afrika ist Übertragung durch Zecken festgestellt (Dutton, R. Koch⁵).

Durch Gabritschewsky⁶ wurde festgestellt, dass in dem Blute von Recurrensfieberkranken in bestimmten Perioden der Krankheit Substanzen auftreten, die gegen die Recurrensspirillen baktericid wirken; auch bei dem inficierten Affen wurde das Auftreten solcher spezifischen baktericiden Stoffe im Blute bzw. Blutserum beobachtet. Loeventhal⁷ ist dann für die praktische Brauchbarkeit der Sero-diagnostik (cf. oben p. 541 ff.) bei der Recurrenserkrankung des Menschen eingetreten. Über die hier in Frage kommenden, bei der Erkrankung im Blute gebildeten Agglutinine vergl. auch Sawtschenko und Melkisch.⁸ —

¹ Nach Sudakewitsch (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. No. 9) gehen entmilzte Affen an der Infektion in circa 7—8 Tagen zu Grunde und zeigen erstaunliche Mengen von Spirillen im Blut. — Nach Tictin (Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 844) können entmilzte Affen nach der Infektion auch leben bleiben; sie überwinden aber die Infektion jedesmal schwieriger als normale Tiere.

² Moschutkowski. Centr. f. d. med. Wissensch. 1876. No. 11 (citirt nach A. Hirsch. Hist.-geogr. Path. 2. Aufl. Bd. 1. 1881. p. 431.)

³ Tictin. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 184.

⁴ Karlinski. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 569.

⁵ cf. R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1866.

⁶ Gabritschewsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 630 ff.

⁷ Loeventhal. Deutsche med. Wochenschr. 1897. p. 560.

⁸ Sawtschenko und Melkisch. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 497 ff.

Nach neueren Forschungen erscheint die Vermutung nicht unberechtigt, dass die Spirochaete des Recurrensfiebers (und auch andere, ähnliche Spirochaetenarten; siehe das nächste Kapitel) zu den Trypanosomen (siehe weiter unten) zu stellen sind.¹

46. Spirochaeten als Erreger von Tierseuchen.

Sacharoff² entdeckte 1890 als Erreger einer in Transkaukasien auftretenden Seuche unter den Gänsen eine Spirochaetenart („Spirochaete anserina“). Die Spirochaeten treten, wie die Obermeierschen Parasiten bei Febris recurrens (cf. p. 774), im Blute auf, und zwar zu Beginn der Krankheit; vor dem Tode des Tieres verschwinden sie. Die Spirochaeten haben grosse Ähnlichkeit mit den Obermeierschen. Die einzelnen, lebhaft beweglichen Exemplare sind 10 bis 20 μ lang. Ihre künstliche Kultur gelang nicht. Mit dem spirochaetenhaltigen Blute der erkrankten Gans liessen sich gesunde Gänse stets infizieren (Inkubationszeit 4 bis 5 Tage); von zwei geimpften Hühnchen erkrankte eines, um dann wieder zu genesen. Tauben und Sperlinge zeigten sich unempfindlich. Durch Gabritschewsky³ ist die Krankheit dann weiter studiert worden; der Autor⁴ beobachtete auch die Bildung von specifisch baktericiden Stoffen im Organismus der inficierten Tiere.

Über eine Rinderspirillose hat Laveran⁵ berichtet.

Marchoux und Salimbeni⁶ haben eine verheerende Hühnerseuche in Rio de Janeiro und Umgegend beobachtet, welche namentlich Rassehühner befällt, mit Diarrhöen verbunden ist. In den ersten Tagen der Krankheit finden sich Spirillen im Blute. Subkutane Übertragung spirillenhaltigen Blutes auf gesunde Hühner bringt die Krankheit („Spirillose der Hühner“) zum Ausbruch. Empfänglich zeigten sich ferner Gänse, Enten, Perlhühner, Turteltauben, Sperlinge. Gewöhnliche Tauben waren wenig empfänglich, Meerschweinchen und Affen unempfindlich. Die natürliche Ansteckung geschieht nach

¹ Vergl. Schaudinn. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 20. 1904. p. 432.

² Sacharoff. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 564 ff. Mikrophotogramme dort Taf. XVII, Fig. 3 und 4.

³ Gabritschewsky. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 365 ff.

⁴ Gabritschewsky. l. c. p. 781.

⁵ Laveran. Compt. rend. 1903. 20 avril. (Citirt nach Marchoux und Salimbeni. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 570.)

⁶ Marchoux und Salimbeni. l. c. p. 569 ff.

Marchoux und Salimbeni durch Zecken der Gattung *Argas*. Im Magen dieser Tiere halten sich die Spirillen lange Zeit lebend; eine Zecke, welche krankes Blut gesogen hatte, vermochte noch nach fünf Monaten ein gesundes Huhn zu infizieren. Durch Impfung mit Blut kranker Tiere, welches einige Tage gestanden hatte oder 5 bis 10 Minuten auf 55° C. erhitzt worden war, ferner auch durch Verimpfung von Blutserum kranker Tiere, welches durch ein Berkefeldfilter (cf. oben p. 256) filtriert worden war, gelang es den Autoren Hühner künstlich zu immunisieren. Auch durch Überstehen der Krankheit sollen die Hühner immun werden.

Über die Bildung von Antikörpern (cf. oben p. 345) bei der Krankheit (die auch als „Brasilianische Septicaemie“ bezeichnet wird) siehe auch Levaditi.¹

Martoglio und Carpano² fanden in der italienischen Kolonie *Erythraea* (Nordost-Afrika) bei einem Schafe Spirillen im Blute. Sie bezeichnen die mit Fieber verbundene Krankheit als *Spirillosis ovina*. Affen zeigten sich für die künstliche Infektion empfänglich; es trat nur ein Fieberanfall (ohne Rückfälle) ein. Die Autoren bemerken, dass vor ihnen bereits Theiler³ über den Befund von Spirillen bei einem Hammel berichtet hat.

47. Einige andere pathogene Bakterien.

Als Erreger der Faulbrut der Bienen (*loque des abeilles*, *foul brood*) wurde 1885 durch Cheshire und Cheyne⁴ ein eigenbeweglicher, sporenbildender *Bacillus* (*Bacillus alvei*) ermittelt, der sich auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden künstlich züchten lässt, die Gelatine langsam verflüssigt, unter 16° C. nicht gedeiht. Der *Bacillus* färbt sich nach der Gramschen Methode (cf. oben p. 171 ff.). Zur weiteren Orientierung sei auf die Arbeit von Harrison⁵ verwiesen.

Durch Br. Hofer und Albrecht⁶ wurde 1898 als Erreger der

¹ Levaditi. *Ann. de l'Inst. Pasteur*. 1904. p. 511 ff.

² Martoglio e Carpano. *Ann. d'ig. sper.* vol. 14. 1904. p. 577 ff.

³ Theiler. *Journ. of. comp. path. and ther.* 1903. p. 47, 55.

⁴ Cheshire und Cheyne. *Journ. of the Roy. microscop. soc.* 1885. — ref. Baumgartens Jahresber. 1886. p. 287.

⁵ Harrison. *Centr. f. Bakt.* II. Bd. 6. 1900. p. 421 ff. Die Arbeit bringt u. a. eine eingehende Analyse der Literatur (80 Nummern).

⁶ Hofer und Albrecht. Siehe Br. Hofer, *Handbuch der Fischkrankheiten*. München. 1904. p. 319—348.

Krebspest ein bestimmter Bacillus ermittelt (*Bacterium pestis astaci*), der dann durch Weber¹ genauer studiert wurde. Es handelt sich um ein kleines, lebhaft eigenbewegliches, nach Gram (p. 171ff.) sich nicht färbendes, nicht sporenbildendes Stäbchen, welches sich auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden leicht züchten lässt, Gelatine und Blutserum verflüssigt, Milch zur Gerinnung bringt. Gutes Wachstum findet zwischen 15 und 37° C. statt. Für Krebse ist der Bacillus bei Verimpfung und Verfütterung sehr pathogen; ebenso lassen sich manche Fischarten damit infizieren; Frösche verhalten sich refraktär.

¹ Weber. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 15. 1899.

Anhang.

Ausser den Bakterien treten auch anderen Mikroorganismengruppen angehörige Gebilde, sowohl pflanzliche wie tierische, als Krankheitserreger auf. Unter diesen wollen wir den *Actinomyces*, ferner die pathogenen Schimmel- und Hefepilze, endlich auch die pathogenen Protozoën noch einer kurzen Betrachtung unterwerfen.

Der *Actinomyces*.

Der *Actinomyces*¹ (*Actinomyces bovis* s. *hominis*, Strahlenpilz) wurde (beim Menschen) im Jahre 1845 in Kiel von B. v. Langenbeck entdeckt. Die Entdeckung wurde zugleich mit den Langenbeck'schen Zeichnungen erst im Jahre 1878 durch James Israël² publiciert, dem das Verdienst gebührt, den Strahlenpilz zuerst als einen selbständigen, für den Menschen pathogenen Organismus erkannt zu haben.

Der *Actinomyces* ist beim Rind zu Hause. Beim Rind wurde der Pilz zuerst (1877) von Bollinger³ gesehen.⁴ Der Pilz gibt hier Veranlassung zur Entstehung in der Kiefergegend sitzender Geschwülste, welche die Tendenz haben zu abscedieren. Auf dem Durchschnitt zeigen diese Geschwülste grössere oder kleinere Hohlräume, in welchen kleine gelbe Körner enthaltender Eiter vorhanden ist. Diese Körner zeigen mikroskopisch gewöhnlich eine strahlige, drusige Struktur („Strahlenpilz“). Die einzelnen Strahlen zeigen an den Enden häufig

¹ Die Bezeichnung „*Actinomyces*“ stammt von dem Münchener Botaniker Harz.

² J. Israël. Virch. Arch. Bd. 74. 1878.

³ Bollinger. Centr. f. d. med. Wiss. 1877. No. 27.

⁴ Bezüglich der Verbreitung der Aktinomykose beim Rind vergl. Bollinger (Münch. med. Wochenschr. 1903. p. 3.).

eine keulenförmige Anschwellung. Das Photogramm Taf. XIV, Fig. 82, gibt ein Bild solcher Drusen (Schnittpräparat). Mit diesen drusigen Formen ist aber die mikroskopische Erscheinungsweise des *Actinomyces* nicht erschöpft. Man findet auch fädige, an Bacillenfäden erinnernde Bildungen, ferner „Kokkenhaufen“; kurz: ein sehr pleomorphes Bild. Ob alle diese Dinge genetisch zusammengehören, müssen erst noch weitere Untersuchungen lehren; es ist diese Zusammengehörigkeit jedoch nicht unwahrscheinlich.

Der *Actinomyces* färbt sich (in Gewebsschnitten) sehr gut nach der Gramschen Methode resp. nach der vom Verf. angegebenen Modifikation dieser Methode (p. 171 ff.). Damit die Darstellung der aktinomykotischen Gebilde in Schnitten nach der Gramschen Methode gelingt, ist es aber durchaus notwendig (cf. p. 173 unter 1), dass zur Herstellung der Anilinwasser-Gentianaviolettlösung wirklich gesättigte alkoholische Violettlösung verwandt werde, und dass die fertige Farblösung höchstens einige Tage nach der Herstellung benutzt werde.¹

Der *Actinomyces* ist auf den Menschen leicht übertragbar. Er siedelt sich unter Anderem gern in hohlen Zähnen an, kann dann zur Entstehung von abscedierenden Kiefergeschwülsten Veranlassung geben, aber auch zu Aktinomykose innerer Organe (Lunge, Pleura, Peritoneum, Leber, Nieren, Darm, Herz, Gehirn) führen. Die Erkrankung der Organe kann eine primäre und eine metastatische sein. Sie führt häufig zum Tode.²

Die Infektion scheint in zahlreichen Fällen — und zwar sowohl beim Rinde wie beim Menschen — durch Getreidegrannen³ vermittelt zu werden, welche (in noch unbekannter Weise) draussen in der Natur mit dem Pilze inficiert werden.

Kulturversuche mit dem *Actinomyces* sind bereits von einer ganzen Reihe von Autoren unternommen worden. Diese Versuche haben kein einheitliches Resultat ergeben; die Ergebnisse weichen ziemlich bedeutend von einander ab.

Was zunächst die Untersuchungen von J. Israël und M. Wolff⁴ angeht, so gelang es diesen Autoren, Kulturen des Pilzes auf Agar (ausschliesslich unter Sauerstoffabschluss) und innerhalb von

¹ Vergl. im Übrigen bezüglich des Verhaltens des *Actinomyces* der Gram-Färbung gegenüber oben p. 174 und 176.

² Zur Geschichte der Aktinomykose des Menschen vergl. die Beiträge von R. Blanchard (Arch. de parasitol. t. 2. 1899. p. 329 ff.).

³ cf. Boström. Zieglers Beitr. Bd. 9. 1890.

⁴ J. Israël und M. Wolff. 19. Kongr. d. Deutschen Gesellsch. f. Chirurgie. Berlin. April 1890. — Virch. Arch. Bd. 126. 1891.

rohen oder gekochten Hühner- und Taubeneiern zu erhalten, dieselben in verschiedenen Generationen weiter zu züchten und durch Übertragung der so erhaltenen Kulturen Versuchstiere erfolgreich mit Aktinomykose zu infizieren. Die Übertragungsfähigkeit der Kulturen blieb viele Monate lang erhalten. — Auf der Agaroberfläche bildet der Actinomyces nach Israël und Wolff kleine, langsam wachsende, meist bis höchstens stecknadelknopfgross werdende, nicht konfluierende, tau-tropfenähnliche Knötchen, welche aus kurzen Bacillen ähnlichen, geraden oder leicht gekrümmten Gebilden zusammengesetzt sind. In Eiern bilden sich gewöhnlich prachtvolle lange Fadennetze aus. In Bouillon ist das Wachstum nicht sehr ergiebig. Niemals werden auf künstlichen Nährsubstraten Drusen mit keulenartigen Gebilden beobachtet. Die Übertragung der Stäbchenkulturen in die Bauchhöhle von Versuchstieren (Kaninchen, auch Meerschweinchen) gibt nach Israël und Wolff Veranlassung zur Entwicklung typischer Actinomycesdrusen, welche, eingebettet in Lagern von Rundzellen, in hirsekorn- bis pflaumengrossen, den verschiedensten Organen der Bauchhöhle aufsitzenden Tumoren liegen. Die Versuchstiere (welche zur Feststellung der geschilderten pathologischen Veränderungen getötet werden müssen) erscheinen intra vitam nicht auffallend krank. — Mertens¹ hat neuerdings das Wachstum des Actinomyces im Tierkörper genauer verfolgt nach Übertragung des anaërob gezüchteten Kulturmateri als in die Vorderkammer des Kaninchenauges (cf. oben p. 313).

Den Kulturen von J. Israël und M. Wolff ähnliche (streng anaërobe) Kulturen erhielt von menschlichen Actinomycesfällen auch Levy.²

Ganz anders lauten die Züchtungsergebnisse von Boström³ und vielen anderen Autoren. Hiernach bildet der Actinomyces auf den künstlichen Nährböden nicht aus Bacillen bestehende, sondern ein verzweigtes Fadenwerk darstellende Vegetationen. Das Wachstum erfolgt auch nicht ausschliesslich unter anaëroben Verhältnissen, sondern sehr gut bei Sauerstoffzutritt.

Nach diesen differenten Kulturergebnissen ist es nicht unwahrscheinlich, dass sich (wie dies Kruse⁴ annimmt) unter dem Begriffe „Actinomyces“ zwei von einander verschiedene Arten verbergen. Die gewöhnliche (der Boströmschen Beschreibung ent-

¹ Mertens. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 652.

² Levy. Arch. f. Hyg. Bd. 30. 1897.

³ Boström. Verhandl. d. 4. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1885. p. 94.

⁴ Kruse. C. Flügges „Mikroorganismen“. 3. Aufl. Leipzig. 1896. Bd. 2. p. 51 ff.

sprechende) Art dürfte zu den „Streptothrix“-Arten zu rechnen sein (cf. oben p. 24). J. Israël und M. Wolff rechnen den von ihnen selbst beschriebenen Actinomyces zu den „pleomorphen“ Bakterienarten. Allerdings stehen nicht alle Autoren auf dem Standpunkt, zwei verschiedene für den Menschen pathogene Actinomyces-Arten anzunehmen. Nach seinen im R. Pfeifferschen Institut ausgeführten Untersuchungen ist Mertens¹⁾ der Ansicht, dass sich der Wolff-Israëlsche Kulturtypus künstlich in den Boströmschen überführen lässt; er kommt zur Annahme nur einer pathogenen Actinomyces-Art. Drusige Gebilde in den Organen können übrigens, wie Silberschmidt²⁾ hervorhebt, durch verschiedene Mikroorganismen gebildet werden.

Unter den vielfachen anderen, in dünnen verzweigten Fäden auftretenden, zu der „Streptothrix“-Gruppe gehörigen Mikroorganismen, welche in der Literatur beschrieben sind, und von denen manchen pathogene Eigenschaften zukommen, seien hier noch die folgenden erwähnt:

„Micromyces Hofmanni“. Von Gruber³⁾ studiert. Es handelt sich um einen dem Actinomyces bovis sehr ähnlichen, für Kaninchen pathogenen Mikroorganismus, der bei diesen Tieren häufig auch actinomycesähnliche Drusen erzeugt.

Streptothrix madurae, der Erreger des Madurafusses (Fungus disease of India, Mycetoma). Es handelt sich bei der genannten Krankheit⁴⁾ um eine in Indien weitverbreitete Geschwulstbildung am Fusse (selten an der Hand), die das Glied auf das doppelte bis dreifache Volumen zu einer unförmigen Masse anschwellen lässt. Der Process betrifft das Unterhautbinde- und Fettgewebe, die Knochensubstanz, auch die Muskeln. Es bilden sich Knoten, welche erweichen und ihren Inhalt durch Fistelkanäle nach aussen entleeren. In der stinkenden Flüssigkeit finden sich kleine körnige, weichere oder festere Körperchen suspendiert. Der Verlauf der Krankheit ist chronisch. In den erkrankten Geweben fand zuerst (1861) Carter⁵⁾ einen „Fadenpilz“. Vincent⁶⁾ ist es später geglückt, den oben genannten Erreger der

¹⁾ Mertens. l. c. p. 651; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 45 ff.

²⁾ Silberschmidt. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901. p. 379.

³⁾ Gruber. 7. internat. Congr. f. Hyg. u. Demogr. London. 1891. — Centr. f. Bakt. Bd. 10. p. 648.

⁴⁾ Vergl. A. Hirsch, Handb. d. hist.-geogr. Path. 2. Bearb. 3. Abt. 1886. p. 483 ff.

⁵⁾ Carter. Citiert nach A. Hirsch. l. c. p. 487.

⁶⁾ Gémey und Vincent. cf. Baumgartens Jahresber. 1892. p. 380; Vincent. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1894. p. 129 ff. Hier auch die frühere Literatur.

Krankheit rein zu kultivieren. Der Mikroorganismus lässt sich auf den gewöhnlichen bakteriologischen Nährböden, sehr gut namentlich auf nicht neutralisiertem (leicht sauer reagierendem) Stroh- oder Heuinfus, zum Wachstum bringen. Er wächst schon bei Zimmertemperatur, am besten aber bei 37° C., nicht mehr über 40° C. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Ältere Kulturen färben sich in Kontakt mit der Luft häufig rot. Der Parasit färbt sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.). Auf Versuchstiere lässt er sich nicht übertragen.

Über das Vorkommen von *Streptothrix*-Arten als Krankheitserreger beim Menschen orientiert im Übrigen die von Petruschky¹ gegebene Übersicht.

Von dem oben (p. 779 ff.) besprochenen *Actinomyces* durchaus verschieden ist ein eigentümliches Gebilde, welches in ähnlichen strahligen Formen auftritt wie der *Actinomyces bovis* s. *hominis*, welches aber ausschliesslich im Schweinemuskel gefunden wird. Dasselbe wurde 1884 von Duncker² entdeckt. Es hat den Namen „*Actinomyces musculorum suis*“ erhalten. Es ist bis jetzt noch nicht mit Sicherheit entschieden, ob dieses Gebilde in irgend welchen verwandtschaftlichen Beziehungen zu dem *Actinomyces bovis* s. *hominis* bezw. zu der vorstehend behandelten Mikroorganismengruppe steht.

Die pathogenen Schimmel- und Hefepilze.

Was die Schimmel- oder Fadenpilze anlangt, so kennt man bereits eine Anzahl Arten, welche das Vermögen haben, sich innerhalb des tierischen Körpers und auf Kosten desselben zu vermehren. Hierher gehören vor Allem mehrere *Aspergillus*- und *Mucor*-Arten,³ ferner einige Arten aus der Gruppe der Oïdien.

Botanisch unterscheiden sich, wie hier kurz bemerkt sein mag, die genannten Pilzgattungen durch die Art und Weise der Fruktifikation (Sporenbildung) von einander. Während nämlich bei den *Mucor*arten

¹ Petruschky. Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 2. 1903. p. 832 ff.

² Duncker. Zeitschr. f. Mikrosk. u. Fleischbeschau. 1884. No. 3.

³ Vergl. die grundlegenden Arbeiten von Lichtheim (Über pathogene Schimmelpilze. I. Die *Aspergillus*mykosen. Berl. klin. Wochenschr. 1882. No. 9 und 10; Über pathogene *Mucor*ineen und die durch sie erzeugten Mykosen des Kaninchens. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 7. 1884. p. 140 ff.) sowie von Siebenmann (Die Fadenpilze etc., Wiesbaden. 1883).

der sich aus dem Mycelgeflecht erhebende Fruchträger (die Fruchthyphye) eine besondere Kapsel, ein „Sporangium“, trägt, in welchem sich die Sporen (Conidien) entwickeln, bildet sich bei den *Aspergillus*-arten an dem Ende des Fruchträgers eine kolbige Verdickung, auf deren Oberfläche durch Vermittelung kleiner Zwischenfruchträger (Sterigmen) die Sporenreihen befestigt sind; bei den *Oïdium*-arten werden die Sporen direkt an dem Fruchträger (der Fruchthyphye) ohne Dazwischentreten eines besonderen Fruchtkopfes abgegliedert.¹

Unter den zu den Gattungen *Aspergillus* und *Mucor* gehörenden Pilzen sind für Tiere pathogen vor Allem der *Aspergillus fumigatus*, dann der *Aspergillus flavescens*, ferner der *Mucor corymbifer* und der *Mucor rhizopodiformis*. Die intravenöse Injektion (cf. p. 312) einer Sporenaufschwemmung einer jeden dieser Arten hat, wenn nicht zu wenig Sporen eingebracht wurden, bei Kaninchen Erkrankung und Tod in einigen Tagen zur Folge. Man findet dann in den Organen, besonders in den Nieren, vielfache Herde von Pilzmycelien, die sich aus den Sporen entwickelt haben. Ebenso kann bei Vögeln² durch Inhalation von Sporen, speciell des *Aspergillus fumigatus*, eine pneumonische Erkrankung (*Pneumonomycosis aspergillina*³) entstehen. Beim Menschen sind *Aspergillus*-wucherungen speciell im äusseren Gehörgange, in der Nasenhöhle, in seltenen Fällen auch in der Hornhaut (*Keratomyycosis aspergillina*⁴), beobachtet worden; auch über Nieren- sowie über Lungenerkrankungen beim Menschen, die durch Infektion mit *Aspergillus* hervorgerufen waren, ist berichtet worden. Über *Mucormykosen* orientiert die Arbeit von Barthelat.⁵

Alle die genannten pathogenen Schimmelpilze lassen sich künstlich züchten; sie gedeihen, ihren für Warmblüter pathogenen Eigenschaften entsprechend (cf. p. 32), am besten bei Körpertemperatur.

¹ „*Aspergillus*“ ist übrigens keine selbständige Gattung; es hat sich herausgestellt, dass die *Aspergillus*-form nur eine besondere Fruktifikationsform der (zu der Ordnung der Askomyceten gehörigen) Gattung *Eurotium* ist. — Ebenso ist „*Oïdium*“ keine selbständige Gattung, sondern nur die Conidienform von Arten, welche zu der Gattung *Erysiphe* (ebenfalls aus der Ordnung der Askomyceten) gehören.

² Vergl. auch oben p. 509, Anm. 1 (*Pseudotuberkulose*, veranlasst durch den *Aspergillus fumigatus*).

³ Vergl. hierüber sowie über das entsprechende Kapitel der Pathologie des Menschen die monographische Darstellung von Saxer, „*Pneumonomycosis aspergillina*“. Jena. 1900. (ref. Centr. f. Bakt. Bd. 27. p. 621.)

⁴ cf. Leber. v. Gräfes Archiv. Bd. 25. 1879.

⁵ Barthelat. Arch. de parasitol. t. 7. 1903. p. 1 ff.

Als Nährboden eignet sich besonders sterilisierter Brotbrei (cf. p. 217). Nach Siebenmann erhält man Kolonien von pathogenen Aspergilleen leicht dadurch, dass man Schwarzbrot zunächst der Luft aussetzt und es dann bei Brüttemperatur hält.

Zur mikroskopischen Untersuchung der Schimmelpilze geht man zweckmässig so vor, dass man ein kleines Stück des zu untersuchenden Materials auf den Objektträger in ein Tröpfchen Glycerin bringt und es dann mit zwei Nadeln in kleinste Partikelchen zerzupft. (Mit Wasser benetzen sich die Schimmelpilze gewöhnlich nicht gut. Man erhält deshalb, wenn man die Pilzmasse in Wasser zerzupft, ganz gewöhnlich Luftblasen, welche die Beobachtung erschweren. Auch in Glycerinpräparaten bekommt man übrigens häufig störende Luftblasen. Nach Unna¹ leistet jedoch eine Flüssigkeit von folgender Zusammensetzung gute Dienste: Gelatine 1,0, Spiritus, Liqu. Ammon. caust. ana 25,0, Glycerin 15,0, Aqua dest. 35,0.) Nach dem Zerzupfen des Materials legt man ein Deckglas auf und kann dann die Untersuchung vornehmen, die am vorteilhaftesten mit starkem Trockensystem geschieht. Will man das Präparat konservieren, so umzieht man das Deckglas in bekannter Weise mit einem Ring von Asphaltlack (cf. oben p. 119).

Eine Färbung ist bei der Untersuchung der Schimmelpilze gewöhnlich völlig überflüssig. Man untersucht diese Organismen am besten ungefärbt. Nur bei Untersuchung von Gewebsschnitten auf Schimmelpilze ist die Färbung nicht zu umgehen, die dann einfach nach dem oben geschilderten Weigertschen Princip (cf. p. 150) der Kern- und Bakteriendarstellung in Schnitten vorgenommen wird. Eine Methode, Pilzfäden innerhalb von Nähragar gefärbt darzustellen, hat Unna² angegeben: Die in Celloidin (cf. oben p. 145) eingebetteten Stücke der Agarkultur werden mit Hülfe des Mikrotoms in feine Schnitte zerlegt. Die (mit Äther und Alkohol) wieder von dem Celloidin befreiten Schnitte werden zunächst 1 Minute in 5proc. Kalilauge, dann (nach Abspülung in Wasser) 5 Minuten in eine 5proc. Essigsäurelösung gebracht, dann auf dem Objektträger angetrocknet (cf. oben p. 153, 468), mit einigen Tropfen einer kräftig färbenden Anilinfarbstofflösung bedeckt und etwas erwärmt. Die Farblösung wird dann mit Wasser abgespült, der Schnitt leicht mit Fliesspapier abgetupft, mit Anilinöl entwässert (cf. oben p. 149 und 181), mit Xylol durchtränkt und in Balsam eingeschlossen. —

¹ Unna. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 7.

² Unna. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 42 und 43.

Unter den pathogenen Schimmelpilzen sind speciell für den Menschen einige (zu den Oidien gehörende) Arten als Dermatophyten, als Hautpilze, von Bedeutung, nämlich der Favuspilz, der Pilz des Herpes tonsurans und der Pilz der Pityriasis versicolor. Vielleicht gehört auch der Soorpilz zu den Oidien.

Der Favuspilz (*Achorion Schoenleinii*) wurde 1839 von Schönlein entdeckt. Er findet sich in den bekannten Favusborken.

Der Favuspilz ist ein spezifischer Pilz, welcher sich künstlich leicht züchten lässt, und dessen Biologie von Grawitz, von Quincke, von Unna und von anderen Autoren studiert worden ist.

Reinkulturen des Favuspilzes erhält man leicht, wenn man ein Stückchen einer Favusborken in sterilem Wasser oder Bouillon (z. B. nach meiner oben, p. 219, beschriebenen Methode) fein zerreibt und aus einer Öse der gewonnenen Suspension Agarplatten herstellt, die dann im Brutschrank bei etwa 30° C. gehalten werden. Schon nach 24 Stunden sieht man dann die kleinen fädigen Pilzkolonien entstehen.

Der Favuspilz gedeiht bei Zimmer- und bei Brüttemperatur; das Temperaturoptimum scheint bei c. 30° C. zu liegen. Auf Agar gezüchtet bildet der Pilz schneeweiße, von unten her gesehen gelb erscheinende, Wucherungen. Gelatine wird langsam verflüssigt.

Quincke hat zuerst die Ansicht ausgesprochen, dass es mehrere Arten von Favuspilzen gibt, d. h. mehrere Pilzarten, welche die klinischen Erscheinungen des Favus hervorbringen. Unna vertritt diesen Standpunkt ebenfalls. Definitiv entschieden ist die genannte Frage noch nicht.

Der Herpes tonsurans-Pilz (*Trichophyton tonsurans*) wurde 1845 von Gruby und Malmsten entdeckt. Sein mikroskopisches Aussehen gleicht dem Favuspilze sehr. Ebenso haben die künstlichen Kulturen beider Pilze grosse Ähnlichkeiten. Die Gelatine wird verflüssigt. Um die Erforschung der Biologie haben sich Grawitz, Quincke, Sabouraud u. A. verdient gemacht. Auf Taf. XV, Fig. 86, ist eine Stelle aus einer fruktifizierenden (d. h. sporenbildenden) Agarkultur des Herpes tonsurans-Pilzes bei 240facher Vergrößerung dargestellt.

Der Pilz der Pityriasis versicolor (*Microsporon furfur*) wurde 1846 von Eichstedt entdeckt. Über die Frage der künst-

lichen Reinkultur orientiert die Arbeit von Vörner.¹ Einen vorzüglichen Nährboden für den Pilz fand der Autor in flüssigem Blutserum, dem zum Festmachen etwas wässrige Agarlösung zugesetzt wird.

Der Soorpilz (*Oidium albicans*) wurde von Robin entdeckt. Mit der Erforschung seiner Biologie haben sich namentlich Grawitz und Plaut beschäftigt. Plaut hält den Pilz, speciell auch auf Grund von vergleichenden Tierversuchen, mit *Monilia candida* Bonorden für identisch. Der Soorpilz lässt sich künstlich reinkultivieren; er ist streng aërob, wächst am besten bei Brüttemperatur. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Klemperer hat gezeigt, dass durch intravenöse Einverleibung der Reinkultur in den Kaninchenkörper allgemeine Soormykose hervorgerufen wird. Auch beim Menschen sind gelegentlich Fälle (spontaner) allgemeiner Soorinfektion beobachtet worden.

Pathogene Hefe- oder Sprosspilze. Neuere Forschungen, namentlich von Busse², Rabinowitsch³, Sanfelice⁴, E. Klein⁵ haben gezeigt, dass auch gewisse Arten von Hefepilzen als Erreger von Infektionen (Blastomykose, Saccharomykose) bei dem Menschen (und bei Tieren) auftreten können. Ob durch diese Organismen, wie z. B. Sanfelice meint, Geschwülste erzeugt werden können, ist noch nicht mit Sicherheit erwiesen.

Die pathogenen Protozoën.

In den letzten Jahrzehnten hat man einer besonderen Gruppe von Organismen grössere Aufmerksamkeit zugewendet, welche eine verbreitete Rolle in der Pathologie des Menschen und der Tiere spielen: den Protozoën, der niedersten Gruppe der Tierwelt. Zu den Protozoën gehören unter Anderem eine ganze Anzahl von morphologisch mehr oder weniger eingehend studierten Gebilden, welche man in dem Blute der verschiedensten Wirbeltiere, ferner in den Muskelzellen, ja

¹ Vörner. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 386 ff.

² Busse. Centr. f. Bakt. Bd. 16. 1894. p. 175; Virch. Arch. Bd. 140. 1895; ebenda Bd. 144. 1896; „Die Hefen als Krankheitserreger“. Berlin. 1897.

³ Lydia Rabinowitsch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1895.

⁴ Sanfelice. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 21. 1895 und 1896 (2 Abhandlungen); ebenda Bd. 22. 1896.

⁵ E. Klein. Journ. of hyg. vol. 1. 1902.

sogar in den Kernen des Darm- und Nierenepithels schmarotzend angetroffen hat. Scheinen diese Gebilde zum Teil eine erhebliche pathogene Bedeutung nicht zu haben, so gibt es andererseits Protozoën, denen sehr beträchtliche pathogene Eigenschaften zukommen.¹

Die für die menschliche Pathologie wichtigsten pathogenen Protozoën sind diejenigen, welche bei den Malariafiebern (Febris intermittens, Wechselfieber) aufgefunden und als die Ursache dieser Fieber anzusehen sind.

Im Jahre 1882 hat zuerst Laveran (in Algier) im Blute Malaria-kranker eigentümliche Gebilde konstatiert², die dann zunächst namentlich von Marchiafava und Celli³ in Rom (1883) einem genaueren Studium unterzogen, in dem Malaria-Blute konstant aufgefunden, bei anderen Krankheiten vermisst wurden, und die von den letztgenannten Autoren 1885 mit dem Namen „*Plasmodium malariae*“ belegt wurden.

Die weitere Malariaforschung, mit der vor Allem die Namen Golgi, Manson, Mac Callum, R. Ross, Grassi, Bastianelli, Bignami, R. Koch verknüpft sind⁴, hat dann u. a. zu dem

¹ Zur Orientierung über den Stand unserer Kenntnisse von den pathogenen Protozoën empfehlen sich die Werke: R. Leuckart, Die Parasiten des Menschen u. s. w. 2. Aufl. Bd. 1. Leipzig u. Heidelberg. 1879. p. 221 ff.; L. Pfeiffer, Die Protozoën als Krankheitserreger. 2. Aufl. Jena. 1891; Nachträge dazu. Jena. 1895; M. Braun, Die tierischen Parasiten des Menschen. 3. Aufl. Würzburg. 1903; v. Wasielewski, Sporozoënkunde. Jena. 1896; Doflein und v. Prowazek, Die pathogenen Protozoën (mit Ausnahme der Hämosporidien). Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 1. 1903. p. 865 ff.; R. Ruge, Malaria-Parasiten. Ebenda. p. 701 ff.

² Wie Blanchard (Arch. de parasitol. t. 7. 1903. p. 152 ff.) mitteilt, hat anscheinend allerdings Klencke (Neue physiol. Abhandl. u. s. w. Leipzig. 1843. p. 163—172; Fig. 25) lange vor Laveran als Erster in seinem eigenen Blute Malaria-Parasiten gesehen.

³ Marchiafava und Celli. Fortschr. d. Med. 1883. p. 573; ebenda 1885. p. 339.

⁴ Was die Literatur der neueren ätiologischen Malariaforschung angeht, so sei neben der oben (Anm. 1) citierten zusammenfassenden Darstellung von R. Ruge auf die sorgfältigen Berichte von Nuttall (Hyg. Rundschau. 1898. p. 1084 ff.; Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 161 ff., p. 877 ff.; ebenda Bd. 27. 1900. p. 193 ff.; The quarterly journ. of microscop. sc. vol. 44. 1901. p. 429 ff.) verwiesen. Die Arbeiten von R. Koch finden sich veröffentlicht in: Reiseberichte etc. Berlin. 1898. p. 101 ff.; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 1 ff.; Deutsche med. Wochenschr. 1899. p. 601 ff.; ebenda 1900. p. 88 ff., 281 ff., 397 ff., 541 ff., 733 ff., 781 ff.; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 1 ff. Die Arbeiten der italienischen Autoren siehe namentlich im Centr. f. Bakt., sowie

Ergebnis geführt, dass drei verschiedene Arten für den Menschen pathogener Malariaparasiten existieren:

1) der Parasit des gewöhnlichen Tertianfiebers: *Haemamoeba vivax*;

2) der Parasit des Quartanfiebers: *Haemamoeba malariae*;

3) der Parasit der Tropenmalaria und der Sommer-Herbstfieber (Aestivoautumnalfieber, perniziösen Fieber) Italiens: *Haemamoeba praecox* (Laverania).

Die Malariaparasiten gehören zu den Hämosporidien, einer Unterordnung der zu den Protozoën gehörigen Klasse Sporozoa.

Die Malariainfektion wird unter natürlichen Verhältnissen, soviel wir heute wissen, stets durch Mücken (Moskitos), und zwar ausschliesslich durch Arten der Gattung *Anopheles*, auf den Menschen übertragen; nur die Weibchen bewirken die Übertragung, da nur diese stechen. Der Entwicklungsgang des Parasiten ist in allen Fällen, um welche Form des Fiebers es sich auch handeln mag, der, dass die roten Blutkörperchen des Menschen von den Parasiten befallen werden, dass der einzelne Parasit in dem befallenen Blutkörperchen heranwächst und durch einen stattfindenden Teilungsprocess zur Entstehung neuer, junger Parasiten Veranlassung gibt, die dann ihrerseits wieder neue Blutkörperchen befallen, u. s. f. Die geschilderte Entwicklung stellt jedoch nur einen Modus der Entwicklung der Malariaparasiten dar. Es handelt sich hier um eine ungeschlechtliche Vermehrung des Parasiten; man bezeichnet sie als Schizogonie: die hier in Frage kommenden Parasitenformen bezeichnet man als Schizonten; die bei der genannten Teilung entstehenden jungen Parasiten werden Merozoiten genannt. Ausser dieser ungeschlechtlichen Vermehrung der Malariaparasiten, welche ausschliesslich innerhalb des menschlichen Organismus stattfindet (endogene Entwicklung), gibt es noch eine geschlechtliche Art der Entwicklung, welche zu ihrem grösseren Teile sich ausserhalb des menschlichen Körpers, nämlich im Körper des Moskito vollzieht (exogene Entwicklung). Es bilden sich nämlich im Blute des malarieiinficierten Menschen neben den ungeschlechtlichen auch geschlechtlich differenzierte Formen (Gameten), die sich jedoch innerhalb des mensch-

in *Annali d'igiene sperimentale*. Siehe auch die kurzen und übersichtlichen Monographien von Martini (Symptome, Wesen und Behandlung der Malaria. Im amtlichen Auftrage, bearbeitet. Berlin. 1904. Rich. Schoetz. Preis 1 M.), sowie von R. Ross (Das Malariafieber. Berlin. 1904. Wilh. Süsserott. Preis 2 M. 50 Pfg.).

lichen Organismus nicht weiter verändern. Befruchtungsvorgänge finden ausschliesslich ausserhalb des menschlichen Organismus statt; z. B. kann man sie beobachten in dem von dem Blute des Malariakranken hergestellten mikroskopischen Präparate; unter natürlichen Verhältnissen spielen sie sich in dem Magen des Moskito, welcher Blut des Malariakranken gesogen hat, ab. Die Befruchtung vollzieht sich in der Weise, dass aus dem männlichen Parasiten (Mikrogametocyt) Spermatozoën (Mikrogameten, Geisseln)¹ frei werden, die in den weiblichen Parasiten (Makrogamet) eindringen. Der befruchtete weibliche Gamet (Ookinete, Zygote) lässt dann aus sich ein würmchenartiges Gebilde hervorgehen, welches in die Magenwand des Moskito eindringt und hier zur Bildung einer kugelförmigen Cyste Veranlassung gibt, welche wächst und Tochtercysten in sich entstehen lässt, die ihrerseits sehr zahlreiche feinste sichelförmige Gebilde (Sichelkeime, Sporozoiten) in ihrem Innern producieren. Die so in das Reifestadium gelangten Cysten platzen dann, lassen die Sichelkeime austreten, und die letzteren häufen sich schliesslich in der Speicheldrüse des Moskito an. Sie gelangen von hier aus bei dem Stich des malarieinficierten Moskito in das Blut des Menschen hinein, um sich hier auf im Einzelnen noch nicht genau bekannte Weise in die uns bekannten Parasiten des Malariablutes zu verwandeln. Den geschilderten geschlechtlichen, in dem Körper der Mücke sich vollziehenden Entwicklungsgang der Malariaparasiten bezeichnet man als Sporogonie.²

Der Tertianparasit vollendet seinen ungeschlechtlichen Entwicklungsgang im Blute des Menschen in zwei Tagen, der Quartanparasit vollendet ihn in drei Tagen. Quotidianfieber kommen durch kombinierte Infektion mit verschiedenen Parasitengenerationen zu Stande. Während die eine Generation heute in das Stadium der Teilung tritt,

¹ Zur mikroskopischen Darstellung der „Geisseln“ empfehlen Bastianelli und Bignami (Ann. d'ig. sper. vol. 9. 1899. p. 248), Präparate aus dem Darminhalt der Mücke, $\frac{1}{2}$ —1 Stunde und mehr nachdem das Tier Malariablut gesogen hat, herzustellen.

² Was die Technik der mikroskopischen Untersuchung der Moskitos angeht, so sei u. a. auf die von R. Ruge (Einführung in das Studium der Malariakrankheiten etc. Jena. 1901) sowie von Schüffner (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 99 ff.) gegebenen Anweisungen verwiesen. Ausführliche Untersuchungen über Bau und Biologie des *Anopheles maculipennis* (Syn.: *A. claviger*, *A. quadrimaculatus*) haben Nuttall und Shipley (Journ. of hyg. vol. 1. 1901. ff.) veröffentlicht. Bezüglich der zoologischen Bestimmung der Mosquitoarten siehe die Studien von Dönitz (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902; Bd. 43. 1903).

bildet sich die Teilung bei der anderen Generation erst morgen aus. Der Parasit des Tropenfiebers zeigt nach den Feststellungen von R. Koch¹ in seiner endogenen Entwicklung Tertiantypus. Die geschlechtliche Vermehrung der Malariaparasiten, d. h. die Entwicklung in dem Mückenkörper, findet nur dann statt, wenn die Mücke sich in dafür günstigen Temperaturverhältnissen befindet. Bei 20—22° C. ist das Wachstum hier nur ein sehr langsames; von 24° C. ab werden die Verhältnisse günstiger; das Temperaturoptimum liegt zwischen 24 und 30° C. Unter günstigen Temperaturverhältnissen sind 8 bis 10 Tage, nachdem die Mücke Malariablut gesogen hat, die Sichelkeime in ihrer Speicheldrüse vorhanden, und damit ist das Tier fähig, durch seinen Stich Infektion des Menschen zu bewirken. Die Inkubationszeit beim Menschen beträgt 10 bis 14 Tage oder auch mehr.²

Untersucht man das Blut des Tertianfieberkranken, so findet man zu Beginn des Fieberanfalles innerhalb der roten Blutkörperchen, und zwar bei einer mehr oder weniger grossen Anzahl derselben, kleine, rundliche, sich von der Substanz des Blutkörperchens wenig abhebende Gebilde, die mehr oder weniger lebhaft amöboide Bewegungen ausführen. Nimmt man etwas später wiederum eine Blutuntersuchung vor, so sieht man diese kleinen, endoglobulären Gebilde etwas vergrössert, gewachsen, und in ihrem Innern kleinste Körnchen schwarzen Pigmentes³ angehäuft. Zugleich erscheint das einschliessende Blutkörperchen blasser geworden. Diese Pigment-(Melanin-)Bildung ist die Ursache der bei der Malaria zu beobachtenden Melanaemie. Weitere Untersuchungen zeigen dann, dass der Parasit an Grösse weiter zunimmt, sich mehr mit Pigment belädt, und dass dabei das Blutkörperchen mehr und mehr entfärbt, vernichtet wird. Hand in Hand damit geht eine Aufquellung (Vergrösserung) des Blutkörperchens. Kurz vor Beginn des nächsten Anfalls beobachtet man dann die oben (p. 789) erwähnte Teilung der Parasiten (Sporulation, Maturation). Diese Erscheinung tritt gewöhnlich so

¹ R. Koch, Ärztliche Beobachtungen in den Tropen. Deutsche Kolonialgesellschaft. Abt. Berlin-Charlottenburg. Verhdlgen. 1897/98. Berlin. 1898. p. 295 ff.

² Vergl. hierzu u. a. die Beobachtungen von Plehn (Ref. in Hyg. Rundschau. 1893. p. 255), von Schüffner (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 41. 1902. p. 106, 107), von Favre (1902. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 533), von Jancsó (1904. — ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 35. p. 337).

³ Schaudinn (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 19. 1902. p. 192) hat gefunden, dass das Pigment die Eigenschaft der Doppeltbrechung besitzt: Im polarisierten Licht betrachtet hebt sich das Pigment ohne weiteres heraus.

auf, dass, während sich das Pigment in die centralen Teile des Parasiten zusammengezogen hat, der übrige Teil, der Randteil des Parasiten, in eine grössere Anzahl (etwa 15—20) sektorenförmige Teile gespalten wird, die durch radiär gestellte Grenzen von einander getrennt sind. Es kommt so zur Bildung sehr zierlicher rosettenförmiger Figuren (Segmentation).¹ — Nach Golgi² kann man aus dem Befunde solcher segmentierter Parasiten im Blute mit Sicherheit auf den unmittelbar bevorstehenden Anfall schliessen. Untersucht man nämlich etwas später das Blut wieder, so findet man diese segmentierten Formen nicht mehr. Die aus der Segmentation des Parasiten hervorgegangenen, den Rand der Rosette bildenden kleinen Körperchen sind, nachdem sie runde Gestalt angenommen haben, frei geworden. Man findet sie nun z. T. frei im Blute; z. T. aber sind sie schon wieder in neue Blutkörperchen eingedrungen, um dort wieder zu wachsen, Pigment zu bilden, sich später von Neuem zu teilen etc. Man hat also in der Segmentation, wie oben bereits gesagt, die Bildung junger Parasiten zu erblicken. Das Freiwerden derselben und das massenhafte Befallenwerden roter Blutkörperchen seitens derselben ist zeitlich mit dem Beginne des neuen Fieberanfalles verknüpft. — Die vorgenannten Formen stellen die ungeschlechtliche Entwicklungsreihe des Tertianparasiten dar. Bei den ausserdem in dem Blute des Kranken zu beobachtenden geschlechtlichen Formen findet sich das Pigment über den ganzen Körper des erwachsenen Parasiten zerstreut. Eine Differenzierung der männlichen von den weiblichen Parasiten geschieht am besten an gefärbten Präparaten (vergl. weiter unten).

Die Untersuchung des frischen Blutes des Quartanfieberkranken zeigt ganz ähnliche Verhältnisse, wie sie vorstehend beschrieben wurden; nur ist die amöboide Beweglichkeit der jungen Parasiten eine erheblich geringere, und eine Vergrösserung des befallenen Blutkörperchens findet nicht statt. Die Anzahl der aus dem einzelnen Parasiten durch Teilung hervorgehenden Tochterindividuen ist eine geringere als bei der Tertian; es werden je etwa 6 bis 14, gewöhnlich 8, junge Parasiten gebildet (vergl. das allerdings nach einem gefärbten Präparate hergestellte Photogramm Fig. 88, Taf. XV). Die geschlechtlichen Formen sind den oben kurz erwähnten des Tertianfiebers ähnlich.

¹ Vergl. zu der vorstehenden Schilderung die Photogramme in der Arbeit von Golgi, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 10. 1891. Taf. III und IV.

² Golgi. Archivio per le sc. med. 1886. No. 4; Gazzetta degli ospitali. 1886. No. 53.

Die Parasiten der Tropenmalaria (der Sommer-Herbstfieber Italiens) zeigen, im frischen Blute des Kranken untersucht, lebhaft amöboide Beweglichkeit; im Übrigen handelt es sich um verhältnismässig sehr kleine Parasiten (in der Grösse etwa jungen Tertian- oder Quartanparasiten entsprechend); das Heranwachsen findet nur in beschränktem Masse in dem cirkulierenden Blute statt; die Pigmentbildung und die Teilung dieser Parasiten lässt sich nicht wie bei dem Tertian- und Quartanfieber im peripherischen Blute beobachten; diese Vorgänge spielen sich im Blute innerer Organe (Milz, Gehirn) ab. Bei der Teilung entstehen aus dem einzelnen Parasiten 8 bis 12 Tochterindividuen. Die geschlechtlichen Formen zeigen bei der Tropenmalaria halbmondförmige oder dieser ähnliche Gestalt (vergl. Taf. XV, Fig. 89).

Zum Zwecke der Diagnosestellung untersucht man das Blut des Kranken zweckmässig nicht in frischem Zustande, sondern im gefärbten Präparate.¹ Vortrefflich eignet sich zur Färbung die von Manson² angegebene Borax-Methylenblaulösung (2 g Methylenblau medicinale Höchst [cf. oben p. 129], 5 g Borax, 100 g dest. Wasser). Zur Darstellung des feineren Baues der Malariaparasiten, namentlich zur Darstellung des Chromatins (vergl. oben p. 10), benutzt man die von Romanowsky angegebene Färbungsmethode, bei der „rotstichiges“ Methylenblau und Eosin zur Verwendung gelangen (siehe oben p. 128 ff.).³ Das Chromatin wird bei diesem Verfahren leuchtend karminrot gefärbt.

Zum Behuf der Färbung wird das Blut zweckmässig in sehr dünner Schicht ausgestrichen und das Präparat, nachdem es lufttrocken geworden ist, sorgfältig fixiert (vergl. oben p. 128), dann gefärbt. Sind die Parasiten in dem zu untersuchenden Blute nur spärlich vorhanden, so kann man mit Vorteil die von R. Ross⁴ angegebene Methode verwenden. Auf das (18 mm im Quadrat messende) Deckglas wird hier eine grössere Menge Blutes (etwa 20 cbmm) aufgebracht, gleichmässig verteilt und antrocknen gelassen. Auf die verhältnismässig dicke angetrocknete Blutschicht — welche man nach

¹ Hierbei hat man sich vor Verwechselungen der Parasitenformen mit gewissen Blutbestandteilen zu hüten (vergl. Laveran. 1903; ref. Centr. f. Bakt. I. Bd. 33. p. 742).

² Manson. Vergl. Martini, Symptome, Wesen etc. der Malaria. Berlin. 1904. p. 28.

³ Vielfach wird die Romanowsky-Färbung heute in einer von Giemsa (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 37. 1904. p. 308 ff.) angegebenen Modifikation benutzt, bei welcher „Azur II“ (= reines Methylenazurchlorhydrat + Methylenblau-chlorhydrat) zur Verwendung gelangt.

⁴ R. Ross. Siehe das Citat oben p. 129, Anm. 8.

R. Ruge¹ zweckmässig durch einige Minuten lange Behandlung mit 2 proc. Formalinlösung, die mit $\frac{1}{2}$ bis 1 % Essigsäure angesäuert ist, zunächst fixiert — lässt man dann (wie oben p. 129, 130 gesagt) 15 Minuten lang wässrige Eosinlösung, darauf dann entsprechend vorbereitete Methylenblaulösung einwirken. Es handelt sich hier um eine Romanowsky-Färbung (cf. p. 793).

Im gefärbten Präparate erscheinen die Parasiten des Tertianfiebers im Jugendstadium als kleine runde bzw. ringförmige Gebilde. Im Methylenblaupräparate sind sie blau gefärbt; bei der Präparation nach Romanowsky zeigt sich an einer Stelle des Randes des Parasiten ein kleines, intensiv rot gefärbtes „Chromatin“korn. In dem erwachsenen bzw. sich zur Teilung anschickenden Parasiten ist das Chromatin über den ganzen Körper des Parasiten zerstreut: Ein jeder der aus der Teilung hervorgehenden jungen Parasiten besitzt sein eigenes Chromatinkorn. Was das Verhalten der geschlechtlichen Formen bei der Färbung angeht, so zeigen im Methylenblaupräparate die männlichen Parasiten schwächere, die weiblichen stärkere Blaufärbung ihres Protoplasma; in dem nach Romanowsky gefärbten Präparat zeigen die männlichen Gameten grösseren Chromatingehalt als die weiblichen. — Ähnlich, wie vorstehend für die Tertianparasiten beschrieben, verhalten sich im gefärbten Präparate auch die Parasiten des Quartanfiebers und diejenigen der Tropenmalaria. — Die Blutkörperchen, welche Tertianparasiten einschliessen, zeigen (zum Unterschiede von Blutkörperchen mit Quartan- oder Tropenparasiten) in gefärbten Präparaten eine dichte „Tüpfelung“, welche zuerst von Schüffner² beobachtet wurde und sich differentiell-diagnostisch verwerten lässt.³

Die beiden auf Taf. XV, Fig. 88 und 89 dargestellten Malariapräparate sind nach Romanowsky gefärbt.⁴ Was Fig. 88 angeht (in Sporulation bzw. Teilung begriffener Quartanparasit im menschlichen Blute), so sind im Original die Blutkörperchen durch Eosin rosenrot gefärbt. Von dem in der Mitte des Bildes liegenden Blut-

¹ R. Ruge. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 205.

² Schüffner. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 64. (ref. Baumgartens Jahresber. 1899. p. 612); vergl. auch Maurer. Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 114 ff.

³ Vergl. R. Ruge. Handbuch von Kolle und Wassermann. Bd. 1. 1903. p. 726.

⁴ Die beiden Präparate ebenso wie das in Fig. 90 dargestellte wurden mir von Herrn Dr. G. H. F. Nuttall in Cambridge freundlichst zur Verfügung gestellt.

körperchen, welches den Parasiten enthält, ist am Rande, namentlich links unten, noch eine Zone unveränderter Blutkörperchensubstanz erhalten; in dem Photogramm markiert sich diese Stelle sehr deutlich. Die in der Mitte des Parasiten liegende, in dem Photogramm als grössere dunkle Masse erscheinende Stelle ist das angehäuften Pigment; dasselbe erscheint im Original dunkelschwarz resp. (in dünneren Partien) in der Durchsicht grünschwarz. Das Pigment setzt sich in dem dargestellten Exemplar des Parasiten in Form eines dünnen grünschwarzen Fächchens nach oben rechts fort. Die übrigen in dem Photogramm dunkel erscheinenden Partien des Parasiten sind tief karminrot gefärbtes Chromatin. Einem jeden Chromatinstück entspricht im Original eine dasselbe umhüllende, hellblau gefärbte Zone; die einzelnen (den jungen Parasiten entsprechenden) Zonen sind durch ungefärbte (in der Durchsicht weiss erscheinende) Zwischenräume von einander getrennt. Auf dem Photogramm sind diese Verhältnisse besonders rechts und unten im Bilde des dargestellten Parasiten deutlich. Pigment und Chromatin erscheinen in dem Photogramm gleich dunkel; die Blutkörperchensubstanz ist erheblich heller; noch etwas heller erscheinen die den aus der Teilung hervorgehenden jungen Parasiten zugehörigen blau gefärbten Plasmateile, ganz hell die Zwischenräume zwischen den letzteren.

Fig. 89 zeigt zwei halbmondförmige Parasiten (Gameten) im Blute des Tropicfieberkranken. Bei dem im Bilde oben liegenden Parasiten sieht man, namentlich am rechten Rande, noch eine schmale Zone unveränderter Blutkörperchensubstanz, welche wie die übrigen Blutkörperchen im Original rosenrot gefärbt ist. Das Plasma beider Parasiten, auf dem Photogramm ziemlich hell erscheinend, ist im Original ganz leicht hellblau bis hellgrau gefärbt. Die dunklen Partien im Innern der Parasiten sind schwarzes Pigment.

Die künstliche Kultivierung der Malariaparasiten ist bisher nicht gelungen.¹ Durch intravenöse Einverleibung von Aderlassblut des Malariakranken in den Körper des gesunden Menschen hat man die Krankheit bzw. den jeweilig in Frage kommenden Krankheitstypus zu übertragen vermocht (cf. p. 309), ebenso dadurch, dass man gesunde Menschen durch malariainfizierte Mücken stechen liess (cf. oben p. 791).

¹ Sacharoff (Wratsch. 1890 [Centr. f. Bakt. Bd. 10. p. 199]; Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 158 ff.) fand, dass die Malariaparasiten in dem Körper des abgekühlten Blutegels (nach der für Recurrensspirillen von Pasternatzky [cf. oben p. 774] angegebenen Methode) eine ganze Reihe von Tagen lebend konserviert werden können.

Eine Übertragung der Malariaparasiten des Menschen auf Versuchstiere, selbst auf menschenähnliche Affen¹, ist bisher nicht gelungen.

Was die Frage einer rationellen Bekämpfung der Malaria angeht, so ist R. Koch² in der Erkenntnis, dass die Malaria-
parasiten bezüglich ihrer Existenz anscheinend ausschliesslich auf den Organismus des Menschen und den der Mücke bzw. auf den Wirtswechsel zwischen beiden angewiesen sind, der Ansicht, dass das Princip der Bekämpfung darin bestehen muss, dass die Parasiten am Menschen selbst durch Isolierung der Kranken (Verhinderung der Aufnahme von Parasiten aus ihnen in den Organismus der Mücke) und durch zweckmässige Darreichung von Chinin (wodurch die Bildung neuer Parasitengenerationen im Blute des Menschen verhindert werden soll) vernichtet werden. Durch entsprechende Behandlung aller Parasitenträger, die in einer bestimmten Gegend vorhanden sind, lässt sich nach der Kochschen Anschauung die Malaria lokal ausrotten. Das einzig sichere Kennzeichen für Malariafreiheit eines Ortes in tropischer Gegend ist nach Koch das Verschontbleiben der Kinder; die erwachsenen Bewohner von Malariaorten sind nach Kochs Ansicht vielfach immun in Folge früher überstandener Infektion. Das genannte Kochsche Princip der Bekämpfung der Malaria entspricht der oben (p. 554) geschilderten Kochschen Methode der Typhusbekämpfung.

Vielfach sind zum Schutze des Menschen gegen die Malariainfektion auch andere Verfahren im Gebrauche. Die in Italien vielfach bereits mit Erfolg geübte mechanische Prophylaxis sucht den Menschen durch direkten Schutz vor dem Stich der Mücke (Vermeidung des Aufenthalts im Freien nach Sonnenuntergang, dichte Handschuhe, Gesichtsmasken, Gazefenster) vor der Infektion zu bewahren.³ Ferner ist man vielfach auch unmittelbar gegen die Mücken vorgegangen, indem man z. B. die als Brutstätten der Tiere dienenden Tümpel etc. mit Petroleum übergoss. Selbstverständlich kommen in dieser Beziehung

¹ cf. R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 88.

² R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 281 ff.; Zeitschr. f. Hyg. Bd. 43. 1903. p. 1 ff.

³ Vergl. hierüber u. a. die Mitteilungen von di Mattei (Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 189 ff.; auch Ann. d'ig. sper. 1900. p. 107 ff.), Grassi (Centr. f. Bakt. Bd. 28. 1900. p. 535 ff.), Celli (ebenda. p. 696 ff.), Fermi und Procaecini (Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 814 ff.), Fermi und Cano-Brusco (ebenda p. 985 ff. [hier auch Abbildungen von Gesichtsmasken, Handschuhen etc.]; auch Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 734).

auch geeignete Wasserableitungen, Bodenassanierungen etc. als unter Umständen wirksame Mittel in Frage.¹

In Italien, wo im Durchschnitt jährlich 2 Millionen Menschen an Malaria erkranken und 15 000 daran sterben², hat die unbemittelte Bevölkerung seit einer Reihe von Jahren gesetzlichen Anspruch auf unentgeltliche Darreichung von Chinin.³

Den Parasiten der Malariafieber des Menschen mehr oder weniger ähnliche, ebenfalls innerhalb der roten Blutkörperchen sich entwickelnde Parasiten sind auch bei Tieren (Wirbeltieren) aufgefunden worden:

R. Koch⁴ fand in Ostafrika bei Affen einen den menschlichen Malariaparasiten ähnlichen endoglobulären Blutparasiten.

Ein den menschlichen Malariaparasiten sehr nahestehender, bei einer Reihe von Vogelarten (Sperlingen, Finken, Elstern, Raben u. s. w.) als endoglobulärer Parasit auftretender Mikroorganismus ist das von Grassi entdeckte, von Danilewsky⁵ als „Cytosporon“ bezeichnete Gebilde: der heute gebräuchlichste Name ist „Proteosoma“ (*Haemamoeba relicta*). Der Entwicklungsgang des Parasiten entspricht in seinem endogenen (im Körper des Vogels) sowohl wie seinem exogenen Teile (im Organismus der die Infektion übertragenden Mücke, *Culex*) durchaus dem oben (p. 789 ff.) für die menschlichen Malariaparasiten geschilderten. Er wurde zuerst durch R. Ross⁶ bei Studien in Indien völlig klargelegt. Durch R. Koch⁷ wurden die Rossschen Ermittlungen bestätigt. Das Proteosoma ist zunächst in südlichen Ländern heimisch, aber z. B. auch in Deutschland⁸ beobachtet worden. Besonders geeignet zu Infektionsversuchen sind Kanarienvögel. Das Proteosoma hat (zum Unterschied von dem unten zu beschreibenden Halteridium) die Eigentümlichkeit, bei seinem endoglobulären Wachstum den Kern des Vogelblutkörperchens zur Seite zu drängen. Nach R. Ross⁹ findet die

¹ Vergl. hierüber das Referat von F. Plehn. Internat. Kongr. f. Hyg. u. Demogr. Brüssel. Sept. 1903. Sep.-Abdr. p. 3 ff.

² Vergl. Celli. 1898. Or.-Bericht Centr. f. Bakt. Bd. 25. p. 191.

³ Siehe hierüber Celli. 1903/04. Or.-Berichte Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. p. 601; Bd. 35. p. 385.

⁴ R. Koch. Siehe Kossel. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 25 ff.

⁵ Danilewsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 762.

⁶ R. Ross. cf. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 137 ff.

⁷ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 11 ff.; Photogramme dort Taf. II.

⁸ Von Frosch, R. Ruge, v. Wasielewski. Vergl. v. Wasielewski. Hyg. Rundschau. 1901. p. 675 ff.

⁹ R. Ross. cf. Nuttall. Centr. f. Bakt. Bd. 25. 1899. p. 908.

Entwicklung des Proteosoma (in Analogie zu dem Verhalten der menschlichen Malariaparasiten) im Körper der Mücke nur bei höheren Temperaturen statt (unter 21° C. kaum, auch bei 27° C. noch langsam).

Ein weiterer, bei Vögeln (Finken, Baumfalken, Tauben u. s. w.) sehr verbreiteter endoglobulärer Blutparasit ist das von Danilewsky entdeckte „Halteridium“ (*Haemamoeba Danilewskyi*, *Laverania Danilewskyi*). Das Halteridium hat hantel-, mondsichel-ähnliche Gestalt; siehe das Photogramm Taf. XV, Fig. 90. Durch Mac Callum¹ wurde ermittelt, dass der Parasit in geschlechtlich differenzierten Formen im Blute auftritt: die eine Form, welche sich durch hyaline Beschaffenheit auszeichnet, bildet im extravaskulären Blute Geisseln (Spermatozoën)²; diese männlichen Organe bewirken die Befruchtung der anderen, der weiblichen Form, welche zum Unterschied von der männlichen Parasitenzelle granuliert ist, und es entsteht aus dem befruchteten Parasiten ein „Würmchen“ in ähnlicher Weise, wie es oben (p. 790) für die Parasiten der menschlichen Malaria geschildert wurde. Der Zwischenwirt des Halteridium ist bisher noch nicht bekannt. — Im Blute des inficierten Vogels findet man den Parasiten in den Blutkörperchen neben dem Kern liegen; der letztere wird nicht aus seiner Lage gedrängt (vgl. oben bei Proteosoma). In dem dem Photogramm Fig. 90 zu Grunde liegenden, nach Romanowsky gefärbten Originalpräparat ist das Protoplasma der Blutkörperchen rosa bis rotbräunlich, ihre Kerne blau gefärbt; die Parasiten zeigen hellblaue, lückenhafte Färbung; die dunklen Teile in ihren Körpern sind schwarzes Pigment.

Die vorstehend geschilderten, bei Tieren vorkommenden endoglobulären Parasiten kann man mit R. Koch³ zu den echten Malariaparasiten stellen, da sie — neben anderen Analogien — auch in ihrem exogenen (cf. oben p. 789) Entwicklungsgang (Halteridium, soweit er bei ihm bekannt ist) mit den menschlichen Malariaparasiten übereinstimmen.

Ausser den genannten Arten sind noch einige Arten endoglobulärer Parasiten bei Tieren aufgefunden worden, welche zwar ihrer Form nach den menschlichen Malariaparasiten sich nahe stellen, bei denen aber die exogene Entwicklung bisher nicht erforscht ist:

¹ Mac Callum. Journ. of exp. med. 1898. — Citiert nach R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 11.

² Danilewsky, welcher diese Geisseln tragenden Formen zuerst sah, benannte sie „Polymitus“.

³ R. Koch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 3.

Kolle¹ beobachtete bei einer mit remittierendem Fieber verbundenen Krankheit der Rinder in Südafrika („Febris malariformis“) einen derartigen Parasiten.

Dionisi² fand bei Fledermäusen drei verschiedene Arten: 1) „*Polychromophilus melanipherus*“, beobachtet bei *Miniopterus Schreibersii* (ähnelt in Struktur und Entwicklungsgang dem menschlichen Quartanparasiten); 2) „*Polychromophilus murinus*“, beobachtet bei *Vespertilio murinus* (ähnelt dem menschlichen Tertianparasiten); 3) „*Achromaticus vesperuginis*“ (ähnelt dem Parasiten der Tropenmalaria). Im Körper von *Anopheles claviger* (cf. oben p. 789, 791) liessen sich diese Fledermausparasiten nicht zur Entwicklung bringen.

Ziemann³ fand in Kamerun bei einem kleinen grauen Affen (Meerkatze) Parasiten, die denen des menschlichen Tropenfiebers ähnlich sind.

Unter den weiteren, innerhalb der roten Blutkörperchen bei Tieren sich entwickelnden Parasitenarten ist eine der wichtigsten der Parasit des Texasfiebers der Rinder (Hämoglobinurie der Rinder, Rinder-malaria, malaria des bovidés, red water, Tristeza), welcher zuerst (1888) von V. Babes⁴ gesehen, dann von Th. Smith gefunden und namentlich von Smith und Kilborne⁵ eingehend studiert wurde („*Piro-soma bigeminum*“, „*Apiosoma bigeminum*“, „*Piropasma bigeminum*“). Es handelt sich um eine Krankheit, welche zunächst in Amerika beobachtet wurde, von der sich aber später herausgestellt hat, dass sie ganz ausserordentlich über die Erde verbreitet ist. Auch in Deutschland⁶ kommt sie verbreitet vor. Die Parasiten liegen innerhalb der roten Blutkörperchen ganz gewöhnlich in der Zweizahl bei einander; der einzelne Parasit hat birnenförmige Gestalt; die zugespitzten Enden der beiden Parasiten stossen zusammen. Die Parasiten zeigen keine amöboide Beweglichkeit; Pigment bilden sie nicht. Blutpräparate werden zweckmässig mit Methylenblau behandelt, wobei die

¹ Kolle. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. 1898. p. 45 ff.

² Dionisi. Ann. d'ig. sper. vol. 9. 1899. p. 377 ff.

³ Ziemann. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 399.

⁴ V. Babes. Comptes rendus. Acad. des sc. 1888. Oct. — cf. Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. p. 1.

⁵ Th. Smith and Kilborne. U. S. Department of agricult. Bur. of animal industry. Bull. No. 1. Washington. 1893.

⁶ Vergl. Jackschath. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 585 ff.; Kossel, Schütz, Weber und Miessner. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 20. 1903. p. 1 ff.

Parasiten sich blau färben. Die Krankheit wird auf die Rinder durch Zecken übertragen. In Amerika ist *Boophilus annulatus* (*Rhipicephalus annulatus*, *Ixodes bovis*) der Überträger¹; ausserdem wurde, z.B. in Deutschland, auch *Ixodes reduvius* als Überträger nachgewiesen.² Die von den inficierten Zecken abstammenden jungen Zecken übertragen die Krankheit (Smith, R. Koch³). Ferner kann auch durch künstliche Injektion von Blut kranker Tiere in den Körper gesunder Tiere die Krankheit übertragen werden. Die Sterblichkeit der Rinder nach spontaner Infektion wird verschieden hoch angegeben (c. 50 %). Tiere, welche die Krankheit überstehen, erwerben damit Immunität. Über künstliche Immunisierung vergl. u. a. Edington⁴ (cf. oben p. 344), Lignières.⁵ Auf Hammel, Kaninchen, Meerschweinchen, Tauben hat sich die Krankheit nicht übertragen lassen. —

Auch bei anderen Tieren sind Erkrankungen festgestellt worden, welche durch endoglobulär sich entwickelnde Blutparasiten veranlasst werden, die in ihrer Form den oben beschriebenen Parasiten des Texasfiebers mehr oder weniger nahestehen:

Den Parasiten des Texasfiebers ausserordentlich nahestehend sind die Parasiten der von V. Babes⁶ studierten entsprechenden Krankheit der Schafe, des „Carcéag“ (Ictero-Hämaturie).

Eine ganze Reihe von Mitteilungen beschäftigen sich ferner mit der „Piroplasmose“ des Hundes, deren Parasit⁷ zuerst (1895) von Piana und Galli-Valerio beobachtet worden ist.⁸ Die Krank-

¹ Eine ausführliche Arbeit über die amerikanischen Rinderzecken — mit vielen photographischen und farbigen Tafeln — haben Salmon und Stiles (Bureau of animal industry. 17. report. Washington. 1901. p. 380 ff.) geliefert. Banks (Department of the interior, etc. Manila. 1904.) hat ebenso die australischen Zecken studiert.

² cf. H. Kossel, Schütz, A. Weber und Miessner. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 20. 1903. p. 39.

³ R. Koch, Ärztliche Beobachtungen in den Tropen. Deutsche Kolonialgesellschaft, Abt. Berlin-Charlottenburg. Verhdlgcn. 1897/98. Berlin. 1898. p. 286, 287.

⁴ Edington. Lancet 1899. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 26. p. 657.

⁵ Lignières. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1901. p. 121 ff.

⁶ V. Babes. Comptes rendus. Acad. des sc. 1892; Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 449 ff.

⁷ Die Gestalt des Parasiten ist, abweichend von der des Texasfieberparasiten, meist rundlich oder oval; birnenförmige Exemplare sind selten. Vergl. die Abbildungen bei Nocard und Motas (Annn. de l'Inst. Pasteur. 1902. Taf. V).

⁸ Siehe Nocard und Motas. l. c. p. 258; Galli-Valerio. Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 34. 1904. p. 367 ff. (Der Autor gibt hier eine zusammenfassende Übersicht über die in Rede stehende Infektionskrankheit).

heit kennzeichnet sich durch hohes Fieber, häufig verbunden mit Ikterus und Hämoglobinurie. Durch Überstehen der Krankheit erwerben die Tiere Immunität. — Zur weiteren Orientierung über die Piroplasmose des Hundes sei auf die citierten Arbeiten von Nocard und Motas, sowie von Galli-Valerio, ferner auf die Studien von Nuttall und Graham-Smith¹ verwiesen.

Über die Piroplasmose („biliary fever“) des Pferdes, einer in Süd-Afrika beobachteten, häufig tödlichen Infektionskrankheit, siehe die Studie von Bowhill.² Die endoglobulären Parasiten haben birnenförmige Gestalt.

Über den gelegentlichen Befund von Piroplasmen im Blute von Affen (*Cercopithecus*) hat P. H. Ross³ berichtet.

Was die Frage des Vorkommens von Piroplasmen beim Menschen angeht, so ist kürzlich (1902) von Wilson und Chowning⁴ die Aufmerksamkeit auf eine eigentümliche Infektionskrankheit gerichtet worden, welche endemisch in den Rocky mountains im Frühjahr auftritt: das sog. „Spotted fever“ (black fever, blue disease, tick fever). Die in ihren Symptomen dem Typhus ähnliche, nicht kontagiöse Krankheit beginnt mit Schüttelfrost und zeigt in ihrer schweren Form Hauteruptionen am Rücken, den Knöcheln, den Fussrücken etc. Im Blute innerhalb der roten Blutkörperchen fanden die genannten Autoren ovoid gestaltete Parasiten, welche zum Unterschiede von den Texasfieberparasiten amöboide Beweglichkeit zeigen, übereinstimmend mit ihnen aber unpigmentiert sind. Durch Anderson⁵ wurden die Ermittlungen von Wilson und Chowning bestätigt. Anderson ist der Ansicht, dass die Krankheit durch Zecken (*Dermacentor*) übertragen wird.

Ferner sind beim Menschen noch in einigen weiteren, ganz vereinzelt Fällen Parasiten von der Form der bei Tieren gefundenen Piroplasmen innerhalb der roten Blutkörperchen angetroffen worden. Vergl. die Mitteilungen von Gotschlich⁶, von Lingard.⁷

Die künstliche Kultur ist bisher bei keiner Piroplasma-Art gelungen. —

¹ Nuttall and Graham-Smith. Journ. of hyg. vol. 5. 1905. p. 237ff.

² Bowhill. Journ. of hyg. vol. 5. 1905. p. 7ff. (Arbeit mit Mikrophotogrammen).

³ P. H. Ross. Journ. of hyg. vol. 5. 1905. p. 18ff.

⁴ Wilson and Chowning. First biennial rep. of the Montana State. Board of health. 1901/02. p. 25ff.

⁵ Anderson. Treasury department etc. Washington. 1903.

⁶ Gotschlich. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 329ff.

⁷ Lingard. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 36. 1904. p. 214ff.

Die bisher betrachteten (endoglobulären) pathogenen Protozoën gehören zu den Hämosporidien, einer Unterordnung der Klasse Sporozoa. Ausser dieser Gruppe sind noch andere pathogene Protozoën bekannt. Wir wollen an dieser Stelle zunächst kurz die „Dysenterie-Amöben“ betrachten. Es handelt sich hier um Organismen, welche zu der Klasse Rhizopoda gehören. Zuerst im Jahre 1875 fand Loesch in Petersburg in dem übelriechenden Stuhle eines Falles von ulcerativer Dickdarmentzündung beim Menschen massenhafte Amöben. Es handelt sich um 20 bis 35 μ grosse, rundlich oder unregelmässig gestaltete Körper, welche die Fähigkeit haben Fortsätze auszustrecken und wieder einzuziehen, und die in ihrem Innern einen blassen runden Kern und mehrere Vakuolen von wechselnder Gestalt und Grösse besitzen, die ferner ganz gewöhnlich fremde Körper (rote Blutkörperchen, Eiterzellen, Bakterien, Blutpigment) im Innern eingeschlossen enthalten („*Amoeba coli*“). Durch Übertragung des amöbenhaltigen Stuhles per os und per anum auf Hunde vermochte Loesch — wenigstens bei einem seiner Versuchstiere — eine ulcerative Entzündung des Rektums, welche sich durch Amöbenansiedlung bedingt zeigte, hervorzurufen.

In der Folge haben dann eine grössere Reihe von Autoren — namentlich Kartulis — bei sogenannter „tropischer Dysenterie“ des Menschen derartige Amöben nachgewiesen.¹ Kartulis gelang es auch Katzen mit Erfolg vom Rektum aus zu inficieren.

Eine sorgfältige Schilderung der Amöben-Dysenterie haben (1891) Councilman und Lafleur² gegeben. Die Krankheit, welche wesentlich endemischen Charakter besitzt, unterscheidet sich in dem klinischen Bilde von den eigentlichen epidemischen Dysenterieformen (vergl. oben p. 570 ff.). Sie zeigt verschiedenartigen (plötzlichen oder allmählichen) Beginn, zu Intermissionen und Exacerbationen tendierenden Verlauf, ganz verschieden lange Gesamtdauer und Neigung zum Chronischwerden; tödlicher Ausgang ist häufig. Der Tod wird in chronischen Fällen häufig durch Leberabscess (die gewöhnlichste Komplikation), in schweren akuten Fällen gewöhnlich durch die Schwere der Darmläsion oder durch eine der anderen Komplikationen (Peritonitis, diphtherische Enteritis) bedingt.

¹ Die Literatur siehe in der ausführlichen Arbeit von Kruse und Pasquale (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 16. 1894) über den Gegenstand, ferner bei Janowski (Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 252—255).

² Councilman and Lafleur. The Johns Hopkins Hospital reports. 1891. vol. 2. No. 7—9 (siehe mein Referat in Baumgartens Jahresber. 1891. p. 405 ff.)

Die Amöbendysenterie ist übrigens nicht nur in tropischen Gegenden heimisch (vergl. oben p. 575); sie ist z. B. in Ostpreussen beobachtet (Jaeger¹), auch in Russland.²

Nach den Untersuchungen von Schaudinn³ hat man zwei im Darmkanal des Menschen vorkommende Amöbenarten von einander zu trennen: 1) eine nicht pathogene, u. a. von Casagrandi und Barbagallo⁴ beschriebene („*Entamoeba coli*“), und 2) eine pathogene, welche den Erreger der Amöbendysenterie des Menschen darstellt und bei Katzen Darmgeschwüre erzeugt („*Entamoeba histolytica*“).

Über die künstliche Kultivierung der Dysenterieamöben und über Infektionsversuche, die mit solchen Kulturen angestellt wurden, siehe weiter unten (p. 804).

Von einer Reihe von Autoren sind Angaben über gelungene künstliche Kultivierung von Protozoën, namentlich von Amöben, gemacht worden. Es handelt sich hier zunächst um nicht pathogene Arten, dann aber anscheinend auch um pathogene.

Celli und Fiocca⁵ gelang die Kultur einer ganzen Reihe von nicht pathogenen Amöbenarten auf einem festen Nährboden, der in ähnlicher Weise wie Nähr-Agar bereitet wird: Man stellt sich — unter Benutzung von Wasser oder auch Bouillon — eine 5 proc. Lösung von *Fucus crispus* (Carragheen, Irländisches Moos) her, die dann deutlich alkalisch gemacht wird. Wirkliche „Reinkulturen“ sind den genannten Autoren nicht gelungen.

Wie nämlich weiterhin Beijerinck⁶ festgestellt hat, brauchen die Amöben (lebende⁷) Bakterien resp. Hefen für ihre Ernährung; sie lassen sich also nur in Gesellschaft derartiger fremder Organismen zur Vermehrung bringen. Beijerinck sah das Wachstum einer bestimmten Amöbenart („*Amoeba nitrophila*“) auf dem (unten p. 827, bei Besprechung der nitrifizierenden Bakterienarten noch zu erwähnenden)

¹ H. Jaeger. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 551ff.

² Vergl. Ucke. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 317ff.

³ Schaudinn. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 19. 1903. p. 563 ff.

⁴ Casagrandi und Barbagallo. Ann. d'ig. sper. 1897. p. 103 ff.; Abbildungen dort auf Taf. II.

⁵ Celli und Fiocca. Annali d'ig. speriment. 1895. p. 177; ferner Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 536.

⁶ Beijerinck. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 259.

⁷ Vergl. unten p. 804, Anm. 5.

zur Gewinnung des „Nitritferments“ hergerichteten Agar-Nährboden eintreten; eine bestimmte andere Amöbenart („*Amoeba zymophila*“) wuchs auch auf Gelatine- resp. Agarnährboden, der mit Hülfe von Malzextrakt oder auch in der gewöhnlichen Weise mit Fleischwasser hergestellt war. Gorini¹ gelang die Kultivierung der letztgenannten Amöbenart (in Gegenwart von Hefe) auch ohne Weiteres auf Kartoffeln.

Weitere Mitteilungen über Amöbenkultivierung auf festen Nährböden stammen u. a. von Schardinger², Schubert³, Frosch⁴, Tsujitani⁵, Mouton⁶, E. Gottstein⁷, Musgrave und Clegg.⁸ Bei den Studien von Musgrave und Clegg handelte es sich u. a. auch um Amöben aus dysenterischen Stühlen des Menschen; die besten Kulturresultate erhielten die Autoren, wenn den Amöben zur Ernährung Bakterien gegeben wurden, die derselben Quelle entstammten wie die Amöben selbst. Durch Verfütterung der Kulturen an Affen vermochten die Autoren diese Tiere dysenterisch zu infizieren; in den Dejekten wurden die Amöben wiedergefunden. Auch auf die Einführung des genannten Kulturmateri als per os in den Körper eines gesunden Menschen stellten sich dysenterische Erscheinungen mit Amöbenbefund ein.

Besonderes Interesse hat in den letzten Jahren eine Gruppe von Blutparasiten auf sich gelenkt, welche in ganz ausserordentlicher Verbreitung in der Natur vorkommt: die Gruppe der Trypanosomen.⁹ Diese Parasiten gehören zu der Klasse Mastigophora¹⁰ (Flagellata), einer Abteilung der Protozoën. Es handelt sich um fischchenähnlich gestaltete, lebhaft eigenbewegliche Gebilde (vergl. p. 806 ff. die Figuren a, b,

¹ Gorini. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 785.

² Schardinger. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 541.

³ Schubert. Hyg. Rundschau. 1897. p. 72.

⁴ Frosch. Centr. f. Bakt. I. Bd. 21. 1897. p. 926 ff.

⁵ Tsujitani. Centr. f. Bakt. I. Bd. 24. 1898. p. 666. — Der Autor fand, dass auch (durch Erhitzung auf 60—70° C.) abgetötete Bakterien zur Ernährung der Amöben verwendet werden können.

⁶ Mouton. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 457 ff. — Farbige Zeichnungen der Kolonien siehe dort Taf. VII.

⁷ E. Gottstein. Hyg. Rundschau. 1903. p. 593 ff.

⁸ Musgrave und Clegg. Department of the interior etc. Manila. 1904. p. 5 ff. — Mikrophotographische Tafeln, betreffend die Kulturen, sind beigegeben, auch eine sorgfältige Bibliographie über den Gegenstand.

⁹ Von τὸ τρύπανον = Bohrer.

¹⁰ Von ἡ μάστιξ, ἴσος = Geißel; Mastigophora = Geißelträger.

c)¹, deren Länge 2 bis 4 oder mehr Mal so gross ist wie der Durchmesser eines Säugetierblutkörperchens: der eine Rand des einzelnen Parasiten wird gebildet durch eine undulierende Membran (vergl. den rechten Rand der in Fig. c [p. 809] dargestellten Parasiten), welche sich in einen welligen Geisselfaden fortsetzt, der dem einen (dem vorderen) Ende des Körpers angeheftet ist (bei den Fortbewegungen des Parasiten geht das Geisselende voran). Färbt man Deckglasausstrichpräparate nach Romanowsky (cf. oben p. 128 und 793), so zeigt sich innerhalb des im Ganzen blau gefärbten Parasitenleibes eine grössere, leuchtend karminrot (Chromatin; cf. oben p. 793) gefärbte Stelle (Kern); dieselbe Färbung zeigt auch die Geissel; die letztere setzt sich unmittelbar fort in den ebenfalls rotgefärbten äusseren Rand der undulierenden Membran und steht durch diesen in Verbindung mit einem zweiten, kleineren Chromatinkorn (Centrosoma), welches in der Nähe des hinteren, d. h. der Geissel entgegengesetzten Endes des Parasiten liegt. In Fig. c lassen sich diese Verhältnisse einigermassen erkennen; das Chromatin bzw. die im Präparat karminrot gefärbten Teile erscheinen in dem Photogramm dunkel. Die Vermehrung der Trypanosomen erfolgt im Allgemeinen durch Längsteilung bzw. durch Spaltung in gegen die Längsachse des Körpers schräger Richtung.² Über die künstliche Kultur der Trypanosomen vergl. weiter unten (p. 810). Aus führliche Literaturverzeichnisse über das Gebiet der Trypanosomenforschung findet man bei Salmon und Stiles³, Musgrave und Clegg⁴, Rabinowitsch und Kempner.⁵

Unter den Trypanosomen sind mehrere Arten genauer bekannt:

Trypanosoma Lewisi (Herpetomonas Lewisi, Rattentrypanosoma). Der Parasit, welcher 1877 von Lewis entdeckt wurde, findet sich häufig im Blute von Ratten. Das hintere Ende des Parasiten ist spitz ausgezogen (vergl. das Photogramm Fig. a); das Centrosoma (vergl. oben) liegt nicht dicht am hinteren Ende, sondern etwas davon entfernt. Die von dem Parasiten befallenen Ratten bieten keine merk-

¹ Die diesen 3 Photogrammen zu Grunde liegenden mikroskopischen Präparate verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Marine-Oberstabsarztes Professors Dr. E. Martini.

² Vergl. Mc Neal. Journ. of infect. diseases. vol. 1. 1905. — ref. Hyg. Rundschau. 1905. p. 1249.

³ Salmon and Stiles. Bureau of animal industry. 18. rep. Washington. 1902. p. 161 ff.

⁴ Musgrave and Clegg. Department of the interior. Bureau of Government laborat. No. 8. Manila. 1903. p. 221 ff.

⁵ Rabinowitsch und Kempner. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 816 ff.

baren Krankheitssymptome dar. Durch Einverleibung des Blutes befallener Ratten in den Körper gesunder Ratten lässt sich die Infektion

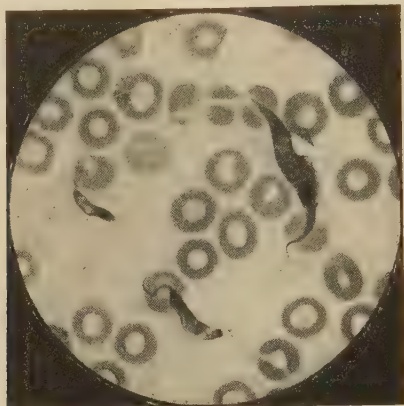


Fig. a. *Trypanosoma Lewisi* in Rattenblut.
Deckglasausstrichpräparat. Färbung nach Romanowsky.
900 : 1.

übertragen. Andere Tierspecies erscheinen refraktär. Nach Rabinowitsch und Kempner¹ sind Flöhe im Stande, die Infektion von Ratte zu Ratte zu übertragen. Durch Überstehen der Infektion mit *Trypanosoma Lewisi* erwerben Ratten, wie die letztgenannten Autoren feststellen konnten, Immunität. Das Blutserum aktiv (cf. oben p. 364) immunisierter Ratten hat, wie bereits oben (p. 344) gesagt wurde, schützende Eigenschaften. Über die künstliche Kultur der Parasiten siehe unten p. 810.

Im Blute von Hamstern fanden (1881) v. Wittich sowie R. Koch² Trypanosomen, welche sich von den vorstehend beschriebenen Rattentrypanosomen morphologisch nicht unterscheiden lassen. Nach Rabinowitsch und Kempner³ lassen sich diese Hamsterparasiten nicht auf Ratten übertragen, wie auch die Rattenparasiten nicht auf die Hamster zu übertragen sind; es handelt sich also um verschiedenartige Organismen.

Trypanosoma Evansi, Erreger der Surrakrankheit der

¹ Rabinowitsch und Kempner. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 30. 1899. p. 286.

² v. Wittich. R. Koch. Vergl. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 8.

³ Rabinowitsch und Kempner. l. c. p. 275.

Pferde in Vorderindien und angrenzenden Gebieten. Der Parasit wurde 1881 von Evans entdeckt. Er ist vielleicht identisch mit dem *Trypanosoma Brucei*, dem 1895 von Bruce entdeckten Erreger der Tsetsekrankheit (Nagana) der Pferde und anderer Tiere in Afrika. Das *Tsetsetrypanosoma* unterscheidet sich von dem oben genannten Rattenparasiten morphologisch dadurch, dass sein hinteres Ende (vergl. Fig. b) nicht wie das des Rattenpara-

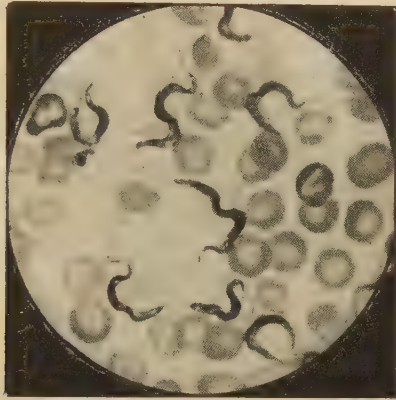


Fig. b. *Trypanosoma Brucei* (Tsetse-Trypanosoma)
im Blute der künstlich infizierten weissen Ratte.

Deckgläsausstrichpräparat. Färbung nach Romanowsky.

900 : 1.

siten spitz, sondern stumpf gestaltet ist. Ferner liegt das Centrosoma (cf. p. 805) dicht an dem hinteren Ende des Körpers. Die natürliche Übertragung der *Tsetsetrypanosomen* geschieht nach der Feststellung von Bruce durch eine Stechfliege (*Glossina morsitans*, Tsetsefliege).¹ Ob die Parasiten in dem Körper dieses Überträgers eine besondere Entwicklung durchmachen, ähnlich wie es bei den Malaria-parasiten im Körper des Moskito der Fall ist (cf. oben p. 789), ist noch ungewiss. Die Tsetseparasiten sind für viele Säugetiere pathogen, namentlich auch für Hunde, ferner z. B. für Mäuse, Ratten, Kaninchen. Der Mensch erscheint unempfindlich für die Infektion. Bei spontan erkrankten Tieren findet man die Parasitenstämme von ganz verschie-

¹ Über Bau und Lebensgewohnheiten, Verbreitung etc. der hier in Frage kommenden Stechfliegen orientiert die monographische Darstellung von L. Sander, „Die Tsetsen (*Glossinae* Wiedemann)“. Leipzig. 1905. (Als Sonderabdruck aus dem „Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg.“ erschienen.)

denem Virulenzgrade.¹ Über künstliche Immunisierung gegen die Krankheit vergl. R. Koch² und Martini.³ Zur weiteren Orientierung über die Tsetsekrankheit sei auf die Arbeiten von Laveran und Mesnil⁴, von Schilling⁵ verwiesen. Über die künstliche Kultur der Parasiten vergl. unten p. 810.

Dem Tsetsetrypanosoma steht sehr nahe der 1901 von Elmassian⁶ entdeckte Erreger des Mal de caderas (= Krankheit der Hüften), einer namentlich Pferde befallenden Krankheit in Südamerika. Auch bei dieser Krankheit geschieht die natürliche Infektion wahrscheinlich durch Vermittelung von Stechfliegen.

Eine weitere, durch Trypanosomen verursachte Pferdekrankheit ist die Durine (dourine, mal du coït), bei der (1896) Rouget⁷ die entsprechenden Parasiten im Blute entdeckte.

Ein Art ganz besonders grosser Trypanosomen entdeckte (1902) Theiler als Erreger einer Infektionskrankheit bei Rindern in Südafrika. Das Theilersche Trypanosoma ist ausschliesslich für Rinder pathogen; es lässt sich auf andere Tierspecies nicht übertragen.⁸

Ausserdem hat man noch bei einer grossen Reihe von Säugetieren, Vögeln, Amphibien, Fischen gelegentlich Trypanosomen im Blute aufgefunden. Wir müssen es uns an dieser Stelle versagen, hierauf genauer einzugehen.

Von besonderer Wichtigkeit jedoch ist die Tatsache, dass auch der Mensch durch Trypanosomen infiziert wird. Den ersten diesbezüglichen Befund erhob (1901) J. E. Dutton⁹, welcher bei einem an unregelmässigem intermittierenden Fieber leidenden Europäer in Westafrika, am Gambia-Fluss Trypanosomen im Blute entdeckte („Trypanosoma Gambiense“). Unter den weiteren Feststellungen von Trypanosoma beim Menschen ist die wichtigste die Entdeckung von A. Castellani¹⁰ (1903), dass auch bei der gefürchteten

¹ Vergl. die Studien von Martini. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 50. 1905. p. 1 ff.

² R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1709.

³ Martini. l. c.

⁴ Laveran et Mesnil. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 1 ff.

⁵ Schilling. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 21. 1904. p. 476 ff.; hier auch ein ausführliches Literaturverzeichnis.

⁶ Vergl. Elmassian und Migone. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 241 ff.

⁷ Rouget. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 716 ff.

⁸ Vergl. R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1707.

⁹ J. E. Dutton. Thompson Yates lab. rep. vol. 4. part 2. 1902. p. 455 ff.

¹⁰ A. Castellani. The Journ. of tropical med. 1903. p. 167 ff.; Orig.-Mitt. auch im Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1903. p. 62 ff.

„Schlafkrankheit“ Trypanosomen vorhanden sind; Castellani fand sie in der intra vitam durch Lumbalpunktion (cf. oben p. 467, 760) entnommenen Cerebrospinalflüssigkeit; auch im Blute konnte er sie gelegentlich finden. Bruce¹ hat dann den Nachweis geführt, dass die genannte Infektion (wie die Tsetsekrankheit; cf. oben) durch eine Stechfliege, *Glossina palpalis*, auf den Menschen übertragen wird.² Affen, ferner Hunde, Ratten, Meerschweinchen und andere Tiere lassen sich künstlich mit den Trypanosomen des Menschen infizieren. Die „Schlafkrankheit“ ist übrigens nur ein Symptom der „Trypano-

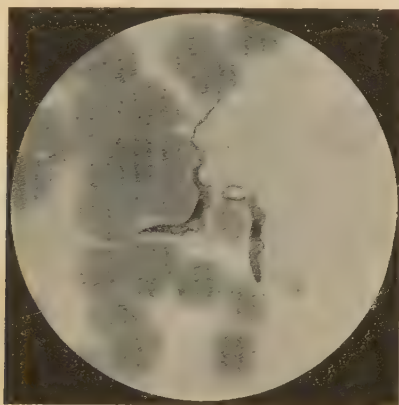


Fig. c. *Trypanosoma* von menschlicher Trypanosomiasis
im Blute eines künstlich infizierten Affen.

Deckglasausstrichpräparat. Färbung nach Romanowsky.

1000 : 1.

somiasis des Menschen“, welches sich dann entwickelt, wenn die im Organismus vorhandenen Parasiten ihren Weg zum Cerebrospinal-

¹ cf. Bruce, Nabarro und Greig. 1903. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 35. p. 346.

² Kürzlich haben Gray und Tulloch (Rep. of the Sleeping sickness commission of the Royal soc. No. VI. London 1905. p. 282 ff.) berichtet, dass in dem Darne der *Glossina palpalis*, die das Blut von Affen, welche mit menschlichen Trypanosomen infiziert sind, gesogen hat, eine enorme Vermehrung der aufgenommenen Trypanosomen statthaben kann. Mit solchem Darminhalt der Stechfliegen gelang es aber nicht Affen zu infizieren. Übrigens wurden (in Centralafrika) auch einzelne Exemplare von *Glossina palpalis* von den Autoren angetroffen, die, ohne künstlich infiziert zu sein, Trypanosomen in ihrem Darne beherbergten. Nach den Feststellungen der Autoren ver-

raum gefunden haben (R. Koch¹). In diagnostischer Beziehung wichtig ist die Tatsache, dass in jedem Falle von Schlafkrankheit sich die Lymphdrüsen vergrößert zeigen, und dass man in dem aus den Drüsen (namentlich den hinteren Cervikaldrüsen) mit Hülfe der Pravazschen Spritze entnommenen Saft in jedem Falle und in allen Stadien der Krankheit Trypanosomen findet.² — Photogramm Fig. c gibt ein Bild der in Rede stehenden Parasiten (Ausstrichpräparat von dem Blute des inficierten Affen). Zur weiteren Orientierung über die Infektion sei u. a. auf die Arbeit von Dutton, Todd und Christy³ verwiesen, welche u. a. typische Bilder von an „Schlafkrankheit“ leidenden Patienten bringt.

Die künstliche Kultivierung von Trypanosomen ist Mc Neal und Novy gelungen. Zuerst⁴ (1903) gelang die Züchtung von *Trypanosoma Lewisi* (cf. p. 805), und zwar auf mit Kaninchenblut versetztem Agar; die Organismen wuchsen sowohl im Brutschrank wie auch bei Zimmertemperatur. Dann⁵ (1904) vermochten die Autoren auch das *Tsetsetrypanosoma* (cf. oben p. 807) auf Blutagar zum Wachstum zu bringen; die Kultivierung gelang hier aber weniger regelmässig als bei dem *Trypanosoma Lewisi*.

Kleinste Krankheitserreger, deren systematische Stellung noch zweifelhaft ist.

Bei der Maul- und Klauenseuche machten (1898) Loeffler und Frosch⁶ die Entdeckung, dass der Erreger der Krankheit ein ausserordentlich kleines, mikroskopisch nicht sichtbares (cf. oben p. 94), geformtes Gebilde sein muss. Die Autoren fanden nämlich, dass der Inhalt frischer Blasen der erkrankten Tiere, obgleich völlig frei von mikroskopisch sichtbaren Organismen,

mögen die Trypanosomen aus dem Darne der Stechfliege auch in deren Speicheldrüse zu gelangen.

¹ R. Koch. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 1707.

² cf. Greig und Gray. Rep. of the Sleeping sickness commission of the Royal soc. No. VI. London. 1905. p. 7.

³ Dutton, Todd and Christy. Thompson Yates and Johnston lab. rep. vol. 6. 1905. p. 1 ff.

⁴ Mc Neal and Novy. 1903. — ref. Hyg. Rundschau. 1905. p. 126.

⁵ Novy and Mc Neal. The Journ. of infect. diseases. vol. 1. 1904. p. 1 ff.

⁶ Loeffler und Frosch. Centr. f. Bakt. Bd. 23. 1898. p. 371 ff.; Loeffler. Deutsche med. Wochenschr. 1898. p. 562 ff.

speziell Bakterien, bei Verimpfung auf die Mundschleimhaut (oder noch sicherer in die Blutbahn) gesunder Kälber die Krankheit hervorbrachte, und dass mit dem Inhalt der hier entstehenden Blasen die Krankheit weiter übertragen werden konnte, dass aber ebenso wie mit dem unveränderten Blaseninhalt die Krankheit auch mit Blaseninhalt übertragen wurde, der durch bakteriendichte Kieselguhrfilter (cf. oben p. 256) filtriert war, während die Infektion ausblieb, wenn mehrfache Passage des Blaseninhaltes durch sehr dichte Tonfilter stattgefunden hatte. Wie Loeffler¹ weiter mitgeteilt hat, geht das Virus der Maul- und Klauenseuche durch Eintrocknen zu Grunde, während es sich, feucht und kühl aufbewahrt, monatelang hält. 5 Minuten lange Erwärmung auf 60° C. tötet den Erreger ab. Seine Kultivierung auf künstlichen Nährböden ist bisher nicht gelungen. — Durch Überstehen der Krankheit wird Immunität erworben. Dass das Blutserum solcher immunisierten Tiere, anderen Tieren einverleibt, immunisierend wirkt, wurde bereits oben (p. 344) gesagt.

Um einen Organismus von ähnlicher Kleinheit, wie die vorstehend genannten Parasiten der Maul- und Klauenseuche sie darbieten, handelt es sich auch bei dem Erreger der Lungenseuche (Peripneumonie) des Rindes; oben (p. 317) wurde schon erwähnt, dass es Nocard und Roux (1898) gelang, die Parasiten der letzteren Krankheit künstlich (in Kollodiumsäckchen) innerhalb des Tierkörpers zu kultivieren. Mikroskopisch konstatierten die Autoren hier „kleine, lichtbrechende, bewegliche Punkte“.

Auch bei der sog. Vogelpest (Hühnerpest, peste aviaria, exsudativer Typhus der Hühner, kyanolophia gallinarum), einer zuerst vor einigen Jahren in Oberitalien und Tirol genauer studierten, äusserst infektiösen Hühnerseuche, die mit Sträubung des Gefieders, Schlafsucht, Lähmungen einhergeht und gewöhnlich in 2 bis 4 Tagen tödlich endet, liegen geformte Erreger von ausserordentlicher Kleinheit vor. Centanni² wies zuerst (1901) nach, dass das mikroskopisch unsichtbare Virus der Krankheit durch bakteriendichte Filter geht. Zu denselben Ergebnissen gelangten auch Lode und J. Gruber³ (1901) sowie Maggiora und Valenti⁴ (1902).

¹ Loeffler. Deutsche med. Wochenschr. 1903. p. 670 ff.

² Centanni. cf. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 31. 1902. p. 145 ff.

³ Lode und J. Gruber. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 30. 1901. p. 593 ff.

⁴ Maggiora und Valenti. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 42. 1903. p. 185 ff.; ebenda Bd. 48. 1904. p. 280 ff.

Ausser bei den vorstehend genannten Krankheiten liegen auch bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten geformte Erreger von solcher Kleinheit vor, dass häufig ihre Passage durch bakteriendichte Filter möglich ist. Hierher gehören u. a. das Virus der Geflügelpocken (Epithelioma contagiosum des Geflügels) (E. Marx und Sticker¹), der Erreger der Schafpocken (clavelée) (Borrel²), der „Agalassia contagiosa“ der Schafe und Ziegen (Celli und de Blasi³), vielleicht auch die Erreger der Hundswut (Remlinger⁴, de Blasi⁵), der Rinderpest (Nicolle und Adil-Bey⁶, Memmo, Martoglio und Adani⁷), sowie des Gelbfiebers (cf. p. 813). (Über Immunität bei Schafpocken, Hundswut, Rinderpest vergl. oben p. 344.)

Ehe wir das Gebiet der krankheitserregenden Mikroorganismen verlassen, wollen wir hier noch zwei wichtige Infektionskrankheiten erwähnen, mit deren Ätiologie sich die Forschung der letzten Jahre lebhaft beschäftigt hat: die Syphilis und das Gelbfieber.

Als Erreger der Syphilis wurden im Jahre 1884 von Lustgarten⁸ Bacillen bezeichnet, die sich durch eine bestimmte Färbungsmethode in syphilitischen Geweben darstellen lassen sollten, und deren künstliche Kultur nicht gelang. Für die Lustgartensche Anschauung ist seinerzeit C. Weigert⁹ eingetreten; es hat sich jedoch in der Folge herausgestellt, dass in den genannten Bacillen, die jedenfalls nur einen zufälligen Befund darstellten, die Erreger der Syphilis nicht zu suchen sind. — Neuerdings (1905) sind fast zu gleicher Zeit zwei neue Befunde bei Syphilis mitgeteilt worden, welche mit der Entstehungsursache der Krankheit in Verbindung gebracht werden. Von Schaudinn und E. Hoffmann¹⁰ wurde im Innern syphilitischer Gewebe eine zarte, künstliche Färbung schlecht annehmende

¹ E. Marx und Sticker. Deutsche med. Wochenschr. 1902. p. 893ff.

² Borrel. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 129.

³ Celli e de Blasi. Ann. d'ig. sper. 1904. p. 389.

⁴ Remlinger. Ebenda. p. 599.

⁵ de Blasi. Ebenda. p. 389.

⁶ Nicolle et Adil-Bey. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1902. p. 62.

⁷ Memmo, Martoglio ed Adani. Ann. d'ig. sper. 1904. p. 291.

⁸ Lustgarten. Wien. med. Wochenschr. 1884. No. 47; Wien. med. Jahrb. 1885.

⁹ C. Weigert. Deutsche med. Wochenschr. 1885. p. 885.

¹⁰ Schaudinn und E. Hoffmann. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 22. 1905. p. 527; Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 711.

Spirochaete festgestellt („*Spirochaete pallida*“), über deren Bedeutung für die Entstehung der Syphilis die Autoren zunächst eine bestimmte Ansicht noch nicht aussprachen, die aber später — nach erfolgter Bestätigung des Befundes durch eine grössere Reihe von Autoren — E. Hoffmann¹ für den Erreger der Syphilis angesprochen hat. Von J. Siegel² wurde ein zu den Protozoen gerechneter Mikroorganismus, „*Cytorhycles luis*“, der bei Syphilis im Bindegewebe und den Gefässwänden, auch im Blute angetroffen wurde, statuiert. — Die Frage der Ätiologie der Syphilis ist durch diese Befunde noch nicht endgültig geklärt.

Was die Ätiologie des Gelbfiebers angeht, so haben sich der von Freire³ statuierte „*Cryptococcus xanthogenicus*“ sowie der Sanarellische⁴ „*Bacillus icteroïdes*“ allgemeine Anerkennung als Erreger der Krankheit nicht zu verschaffen vermocht. Im Jahre 1901 wurde dann von den Vereinigten Staaten von Amerika ein „Yellow fever Institute“⁵ eingerichtet zum Studium der Krankheit. Durch Reed und Carroll⁶ wurde festgestellt, dass der (im Blute bzw. Blutserum des Gelbfieberkranken vorhandene) Erreger der Krankheit durch Berkefeldfilter (cf. oben p. 256) hindurchgeht; Marchoux, Salimbeni und Simond⁷ zeigten weiterhin, dass er sehr feinporige Filter (Bougie Chamberland B) nicht passiert. Es handelt sich hiernach um ein geformtes pathogenes Agens, welches sehr kleine Gebilde darstellt (cf. oben p. 812). Durch 5 Minuten lange Erwärmung auf 55° C. wird der Erreger unschädlich gemacht. Durch die amerikanische Gelbfieberkommission wurde weiter die wichtige Tatsache festgestellt, dass eine bestimmte Moskitoart, eine Mücke, *Stegomyia fasciata*, das Gelbfieber in ähnlicher Weise überträgt, wie dies bei der Malaria die Anophelesarten tun (vergl. oben p. 789 ff.). Auch beim Gelbfieber scheint, wie bei

¹ E. Hoffmann. Deutsche med. Wochenschr. 1905. p. 1713.

² J. Siegel, „Untersuchungen über die Ätiologie der Syphilis“. Aus d. Anhang zu den Abhandl. d. Kgl. Preuss. Akad. d. Wiss. vom Jahre 1905. Berlin 1905. (Die Mitteilung wurde der Akademie von F. E. Schulze in der Sitzung vom 2. Febr. 1905 vorgelegt.) — F. E. Schulze. Berl. klin. Wochenschr. 1905. p. 653.

³ Freire. cf. Baumgartens Bakt. Jahresber. 1886. p. 346.

⁴ Sanarelli. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1897. No. 6 ff.

⁵ Über die Organisation siehe: Treasury Department. U. S. Marine hospital service. Public health reports. vol. 16. 1901; sowie: Yellow fever Institute. Bull. 1 ff. March. 1902. Washington.

⁶ Reed und Carroll. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 31. p. 299.

⁷ Marchoux, Salimbeni et Simond. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 674.

der Malaria, zunächst eine Entwicklung des Parasiten im Organismus des Überträgers stattfinden zu müssen, ehe der letztere im Stande ist, den Menschen durch seinen Stich zu infizieren.¹ — Zur weiteren Orientierung über die Erforschung des Gelbfiebers sei auf das zusammenfassende Referat von Havelburg², ferner auf die Studie von M. Otto und R. O. Neumann³ verwiesen.

¹ Vergl. über diese Punkte: Yellow fever Institute, Bull. No. 13. Washington. 1903. Es werden hier die früheren Forschungsergebnisse der amerikanischen Kommission citiert; ferner enthält der Bericht eine ausführliche Studie von Parker, Beyer und Pothier namentlich über die Rolle der *Stegomyia fasciata* beim Gelbfieber, den Bau des Tieres u. s. w.

² Havelburg. Hyg. Rundschau. 1905. p. 626 ff.

³ M. Otto und R. O. Neumann. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 51. 1905. p. 357 ff.

C. Saprophytische

(nicht pathogene)

Bakterienarten.

In Folgendem sollen einige der bekannteren und wichtigeren saprophytischen Bakterienarten kurz besprochen werden. Die Gesichtspunkte, welche uns bei der Auswahl aus der sehr grossen Zahl der überhaupt bekannten und beschriebenen Arten zu leiten haben, sind etwa folgende: Es werden solche Arten zu berücksichtigen sein, die sehr verbreitet in der Natur vorkommen, die uns eventuell auch häufig als spontane Verunreinigungen unter die Kulturen geraten, ferner solche, die häufiger vorkommende spezifische Gärungen veranlassen, und solche, die in unserem eigenen Körper konstant als Schmarotzer gefunden werden. Sodann sind auch solche Arten zu betrachten, welche, ohne spezifische Gärungen zu veranlassen, durch besonders auffallende sonstige Eigenschaften (Temperaturbedingungen des Wachstums, Farbstoffbildung, Fluorescenz, Phosphorescenz) ausgezeichnet sind, oder die durch ihre Form auffallen.

1. Kartoffelbacillen.

Mit dem Namen „Kartoffelbacillen“ bezeichnet man eine Reihe von sporenbildenden Bacillenarten, welche in der Erde vorkommen, und die auch den von uns zu Kulturzwecken benutzten Kartoffeln — in Form ihrer Sporen — äusserlich stets anhaften. Die Sporen der „Kartoffelbacillen“ sind durch eine ausserordentlich grosse Resistenz gegen alle möglichen Beeinflussungen ausgezeichnet; sie widerstehen deshalb häufig den bei der Zubereitung der Kartoffel für unsere Zwecke angewendeten Sterilisierungsmethoden, und es zeigen sich dann später auf der Kartoffel spontan auftretende, aus Bacillen bestehende Ansiedelungen: die aus den nicht vernichteten Sporen hervorgegangenen Wucherungen (cf. p. 236).

Nach Flügge¹ handelt es sich hauptsächlich um folgende Arten:

¹ Flügge, Die Mikroorganismen. Leipzig. 2. Aufl. 1886. p. 321 ff.
Günther, Bakteriologie. 6. Auflage.

a. *Bacillus mesentericus vulgatus* Flügge. Gemeiner Kartoffelbacillus, auch als „Kartoffelbacillus“ schlechthin bezeichnet.

Die erste Mitteilung über diesen Organismus stammt von R. Koch¹, welcher spontan auf der Kartoffel auftretende Bacillenkolonien beobachtete, die in Form eines kleinen nassen Fleckes (am Rande der Kartoffel) entstehen und bald in eine schleierartig gefaltete Membran übergehen, die einen zähen, fadenziehenden Schleim repräsentiert.

Der Bacillus bildet grössere Stäbchen, die einzeln, zu zweien oder in kleinen Verbänden auftreten. Der Bacillus zeigt (wackelnde) Eigenbewegung; er trägt an seinen Enden Geisselfäden. Der Bacillus wächst auf den gewöhnlichen Nährböden bei Sauerstoffanwesenheit. Er wächst bei Zimmer- sowohl wie bei Brüttemperatur. Er bildet mittelständige Sporen. Die Gelatine wird schnell verflüssigt. Auf der Platte entstehen kreisrunde Kolonien. Auf der Agaroberfläche bildet der Bacillus einen dicken, runzeligen, mattweissen Belag (C. Fraenkel²).

Nach Hueppe³ hat der Bacillus auf Stärke sehr energisch diastatische Wirkung und veranlasst in sterilisierter Milch zuerst eine Ausscheidung des Kaseins, dann eine Verflüssigung des ausgeschiedenen Kaseins. Ein grösserer Rest desselben bleibt hierbei aber intakt. Zwischen dem Kasein und der Rahmschicht bildet sich allmählich eine gelbliche, schwach alkalisch werdende Flüssigkeit mit starker Peptonreaktion. Diese Flüssigkeit ist nicht fadenziehend, während die Rahmschicht in eine schmierige, schleimige, fadenziehende Masse verwandelt wird („Schleimige Milch“).⁴

Dass der Bacillus daran gewöhnt werden kann, innerhalb des Tierkörpers zu wachsen und dort die Eigenschaften eines Parasiten (vergl. p. 298) anzunehmen, wurde bereits oben (p. 30, Anm. 4) mitgeteilt.

b. *Bacillus mesentericus fuscus* Flügge. Brauner Kartoffelbacillus.

Kleine, kurze, oft zu 2 oder 4 an einander hängende, lebhaft eigenbewegliche, sporenbildende Bacillen. Auf der Gela-

¹ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 23.

² C. Fraenkel, Grundriss d. Bakterienk. Berlin. 3. Aufl. 1890. p. 237.

³ Hueppe. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 367.

⁴ Als Ursache solcher Milchveränderungen kommen auch andere Bakterienarten in Betracht (vergl. Th. Gruber. Centr. f. Bakt. II. Bd. 9. 1902. p. 785 ff.).

tineplatte werden gelbbraune verflüssigende Kolonien gebildet. Auf Kartoffeln entstehen zunächst glatte gelbliche Auflagerungen, deren Oberfläche aber sehr bald faltig, runzelig und rauh wird, und die sich rasch über die Kartoffelfläche ausbreiten.

Der Bacillus ist — wie auch andere Kartoffelbacillenarten — gelegentlich als Ursache des Fadenziehendwerdens des Brotes nachgewiesen worden.

c. *Bacillus liodermos* Flügge. Glatthautbildender Kartoffelbacillus.

Kleine, kurze, äusserst lebhaft eigenbewegliche Bacillen mit abgerundeten Enden. Auf der Gelatineplatte entstehen unregelmässig begrenzte Kolonien, die als kleines weisses Häutchen auf der Oberfläche der schnell verflüssigten Gelatine schwimmen. Auf Kartoffeln entsteht zunächst ein glatter, glänzender Überzug, der sich rasch über die ganze Fläche verbreitet und dieselbe wie mit gelblich-weissem Syrup überstrichen erscheinen lässt. Erst nach mehreren Tagen wird die glatte Oberfläche trübe und leicht gerunzelt, ohne dass es aber zu tieferer Faltenbildung kommt.

d. *Bacillus multipedicularis* Flügge. Bacillus mit insektenähnlichen Kolonien.

Lange, schlanke, unbewegliche Bacillen. Die Kolonien auf der Gelatineplatte erscheinen bei schwacher Vergrösserung als runde oder ovale, scharf kontourierte dunkle Scheiben, von deren Peripherie aus an einzelnen Stellen kleine, relativ breite Fortsätze ausgehen; letztere sind gegliedert, bestehen aus aneinander gereihten und sich allmählich verjüngenden runden Ballen und verlaufen meist radiär. Nach mehrtägigem Bestande der Kolonien sind die Fortsätze, welche der Kolonie ein insektenähnliches Aussehen verleihen, mit blossen Auge sichtbar. Auf Kartoffeln bildet der Bacillus schmutziggelbe, mässig ausgedehnte Beläge mit glatter Oberfläche; die Kartoffel färbt sich in der Umgebung des Belages dunkler.

Ausser den genannten 4 Arten von Kartoffelbacillen ist noch eine fünfte Art von Bedeutung, welche (1887) von Globig¹ entdeckt wurde:

e. *Bacillus mesentericus ruber*. Roter Kartoffelbacillus.

Es handelt sich um einen am besten bei 45° C. wachsenden Bacillus, welcher durch niedrige, feine und dichtgedrängte Falten des

¹ Globig. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1887. p. 331.

Kartoffelbelages, durch eine rötlichgelbe, oft rosenrote Farbe, welche er der Kartoffeloberfläche erteilt, und durch einen eigentümlichen, an gekochten Schinken erinnernden Geruch sich kennzeichnet. Der Bacillus bildet Sporen von ganz ungewöhnlicher Widerstandsfähigkeit. Bezüglich der Resistenz dieser Sporen gegen heissen Wasserdampf vergl. oben p. 41.

2. Der Heubacillus.

Der Heubacillus (*Bacillus subtilis* Ehrenberg) ist ausserordentlich verbreitet in der Natur. Er kommt in der Luft, im Staub, speciell im Heustaub, im Boden, in Fäces etc. vor. An diesem Organismus entdeckte F. Cohn¹ (1872) die Sporenbildung bei den Bacillen.

Der Bacillus bildet grosse Stäbchen, ähnlich den Milzbrandbacillen; die Enden der Stäbchen sind abgerundet, abgestutzt. Der Bacillus ist (zum Unterschiede von dem Milzbrandbacillus; cf. oben p. 403) eigenbeweglich. Die Eigenbewegung des Heubacillus geschieht in einer ganz charakteristischen Weise: die meist zu zweien an einander hängenden Bacillen „wackeln“ durch das Gesichtsfeld², indem sich der von den Längsachsen der beiden Bacillen gebildete Winkel fortwährend verändert. Der Bacillus färbt sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.).

Der Bacillus wächst auf den gewöhnlichen Nährböden bei Sauerstoffanwesenheit. Er gedeiht sowohl bei Zimmer- wie bei Brüttemperatur. Auf der Gelatineplatte zeigen sich die Heubacillen in ganz jungen Kolonien zu längeren Fäden ausgewachsen. Sobald sie sich aber weiter entwickeln, was unter schneller Verflüssigung der Gelatine stattfindet, dann sieht man sie nur in Form von beweglichen Stäbchen den Innenraum der Kolonie erfüllen und am Rande derselben in ganz regelmässigen, senkrecht gegen die Peripherie gerichteten Massen sich in die noch feste Gelatine einbohren, so dass die Kolonie so aussieht, als sei sie von einem Strahlenkranze umgeben (Koch³). In Gelatinestichkulturen kommt es nach eingetretener Verflüssigung der Gelatine zur Bildung einer oberflächlichen weissen Kahmhaut. Auf Kartoffeln bilden die Heubacillen sehr kräftige Kulturen, die einen weisslichen, rahmartigen

¹ F. Cohn. cf. oben p. 18, Anm. 1.

² cf. C. Fraenkel, Grundriss d. Bakterienk. 3. Aufl. 1890. p. 238.

³ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 29.

Überzug darstellen (Koch¹). Auf Agar bilden sich steife, leicht ablösliche, runzelige und faltige Überzüge, dem Aussehen nach dem Wachstum des Kartoffelbacillus auf Kartoffeln (p. 818) vergleichbar (Eisenberg²). Der Bacillus bildet endogene Sporen von 1,2 μ Länge und 0,6 μ Breite, welche ausserordentlich resistent sind (cf. oben p. 418). Taf. IV, Fig. 23, zeigt ein Präparat von sporenhaltigen Heubacillen bei 1000facher Vergrößerung; die Färbung geschah hier mit Hilfe von kurz einwirkender wässerig-alkoholischer Farbstofflösung, die Sporen sind hierbei nicht gefärbt worden (cf. p. 126). Fig. 24 zeigt dasselbe Material, nach der Sporenfärbungsmethode behandelt (cf. oben p. 169). — Bei der Keimung verlässt das Keimstäbchen die Spore in der Mitte ihrer Längsseite durch einen sich in der Sporenmembran bildenden Riss und tritt in zu der Längsrichtung der Spore senkrechter Richtung aus (Prazmowsky).

Unter der Bezeichnung „Heubacillus“ verbergen sich ohne Zweifel eine Reihe von verschiedenen Bacillenarten, die die Form der Zelle, das aërobe Wachstum, das Aussehen der Gelatineplattenkolonie, die eigentümliche Art der Eigenbewegung, die Sporenbildung mit einander gemein haben. So hat z. B. L. Klein³ mehrere Bacillenarten beschrieben, die sich mit Sicherheit eigentlich nur durch die Art der Sporenkeimung von dem oben geschilderten „Heubacillus“ unterscheiden lassen, und die der Autor als „falsche“ Heupilze bezeichnet. Eine Übersicht über die „Gruppe des Bac. subtilis“ findet sich bei Chester.⁴

Auf der Resistenz der (unter Anderem auch im Heustaub gewöhnlich vorhandenen) Sporen des Heubacillus beruht ein von Roberts und Buchner⁵ angegebenes Verfahren, den Heubacillus aus Heu rein zu erhalten: Das Heu wird mit möglichst wenig Wasser übergossen und bei 36° C. 4 Stunden stehen gelassen. Das Extrakt wird abgossen und bis zum spec. Gew. 1,004 mit Wasser verdünnt, dann mit Soda neutralisiert. 500 ccm der Flüssigkeit werden in einem mit Watte verschlossenen Kolben bei geringer Dampfentwicklung eine Stunde lang gekocht; dann bleibt die Flüssigkeit bei 36° C. stehen.

¹ R. Koch. Ebenda. p. 23.

² Eisenberg, Bakteriologische Diagnostik. 3. Aufl. Hamburg und Leipzig. 1891. p. 128.

³ L. Klein. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 316.

⁴ Chester. Centr. f. Bakt. II. Bd. 13. 1904. p. 737 ff.

⁵ Roberts und Buchner. cf. W. Zopf, Die Spaltpilze. 3. Aufl. Breslau. 1885. p. 74.

Binnen 24 Stunden beginnt sich eine Kahmhaut zu entwickeln, welche die Heubacillen rein enthält.

Nach den Untersuchungen von Bail¹ spielen Heubacillen eine Hauptrolle bei der Verwesung pflanzlicher Stoffe (cf. oben p. 80).

Silberschmidt² hat darauf aufmerksam gemacht, dass beim Menschen nach Augenverletzungen, bei denen Bacillen aus der Gruppe des Heubacillus (mit Erde etc.) in das Auge eindringen, in Folge dieses Eindringens Panophthalmie auftreten kann; in dem erkrankten Auge kann sich dann eine Reinkultur der bezüglichen Bacillen finden. Es gelang dem Autor auch durch Injektion der künstlichen Kultur solcher Bacillen in das Auge des Hundes oder Kaninchens Panophthalmie künstlich hervorzurufen.³ Es liegt hier also die Tatsache vor, dass Bakterien, die sonst nur als Saprophyten (cf. oben p. 298) auftreten, unter bestimmten Bedingungen die Rolle von Krankheitserregern übernehmen können. Vergl. über diese Verhältnisse oben p. 298, Anm. 1. sowie die dort citierte Arbeit von Kisskalt.

3. Der Wurzelbacillus.

Der zuerst (1881) von R. Koch⁴ beschriebene wurzelförmige Bacillus (Wurzelbacillus, Bacillus mycoides, Erdebacillus) wird fast in jeder Bodenprobe angetroffen, die man in Gelatine einsät.

Er bildet grosse Stäbchen, etwas dicker als Milzbrandbacillen, die dadurch ausgezeichnet sind, dass sie auf der Gelatine- (und Agar-) Platte Kolonien bilden, die wie ein weitausgreifendes, vielfach verschlungenes Wurzelgeflecht aussehen. Auf Taf. I, Fig. 6. ist eine Stelle aus einem Klatschpräparat von der Gelatineplatte bei 1000 facher Vergrößerung dargestellt. Der Bacillus hat langsame Eigenbewegung; er wächst auf den gewöhnlichen Nährböden bei Sauerstoffanwesenheit. In Gelatinestichkulturen geht, entsprechend dem Wachstum auf der Platte, zunächst die Bildung eines zierlichen Ge-

¹ Bail. Centr. f. Bakt. II. Bd. 9. 1902. p. 581.

² Silberschmidt. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 268 ff.; vergl. auch Stregulina. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 51. 1905. p. 18 ff.

³ Auch Kayser (Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1903. p. 241 ff.; Arbeit aus der Axenfeldschen Augenklinik in Freiburg i. Br.) kommt zu dem Resultat, dass diese Bacillen, wenn sie mit einem Fremdkörper bis in den Glaskörper eindringen, sich durchaus nicht wie harmlose Saprophyten verhalten.

⁴ R. Koch. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 1. 1881. p. 29, 35.

flechtwerks vor sich, welches von allen Teilen des Impfstiches in die Gelatine hineinwächst. Die Gelatine wird dann schnell verflüssigt. Auf Kartoffeln bildet sich ein weisslicher, mattglänzender Belag. Der Bacillus bildet mittelständige Sporen.

Der von G. C. und P. F. Frankland¹ in Wasser regelmässig aufgefundene „*Bacillus ramosus*“ ist mit dem Wurzelbacillus wahrscheinlich identisch.

4. *Bacillus Megatherium*.

Der *Bacillus Megatherium* wurde von de Bary² gefunden, und zwar zuerst auf gekochten Kohlblättern. Er stellt ein grosses, 2,5 μ dickes, leicht bogig gekrümmtes, wenig lebhaft eigenbewegliches Stäbchen dar, welches endogene Sporen bildet. Die Sporen stehen in den einzelnen Stäbchen nahe dem einen Ende der Zelle. Die Eigenbewegung wird nach Messea³ vermittelt durch 4—8 seitlich stehende Geisseln. Die Sporenbildung und Sporenkeimung hat de Bary an diesem Bacillus ganz besonders eingehend studiert: Bei der Sporenbildung tritt meist dicht an einer Endfläche in dem Protoplasma ein kleiner, rundlicher, stark lichtbrechender Körper auf. Dieser nimmt an Volumen zu, während die ihn umgebende Protoplasmamasse successive schwindet. Nach wenigen Stunden (bei 20°) ist er herangewachsen zu einem länglich cylindrischen Körper, der stark lichtbrechenden, bläulich glänzenden Spore. Bei der Sporenkeimung verschwindet zunächst, während die Spore an Volumen zunimmt, ihr starker Glanz. Hat die Spore die normale Stäbchenbreite erreicht, so „hebt sich in vielen Fällen mit einem Male eine quer oder schräg zweiklappig aufgerissene zarte Membran von der Oberfläche ab, und aus dieser gleitet die zart umschriebene Zelle hervor“ (de Bary). Der Bacillus wächst auf den gewöhnlichen Nährböden, am besten bei 20° C., aber auch bei Brüttemperatur. Der Bacillus hat ausgesprochenes Sauerstoffbedürfnis. Die Gelatine wird verflüssigt. Auf der Agaroberfläche entstehen graue, schleimige Überzüge. Auf Kartoffeln bilden sich dicke, schleimige, saftig glänzende, gelblich- bis grauweisse Beläge.

Die Eigenschaft des *Bac. Megatherium*, in seinen Kulturen

¹ G. C. und P. F. Frankland. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 388.

² A. de Bary, Vergleichende Morphologie und Biologie der Pilze, Mycetozoen und Bakterien. Leipzig. 1884. p. 499.

³ Messea. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 106.

schleimige Massen zu bilden, ist darauf zurückzuführen, dass sich die einzelnen Zellen des Bacillus gern mit ausgedehnten Gallertkapseln umhüllen, welche dann mit einander verkleben. Nach den Beobachtungen des Verf. sieht man im gefärbten Präparat diese Gallertkapseln gewöhnlich ohne Weiteres; der Bacillus gehört also zu denjenigen Bakterienarten, welche man als „Kapselbakterien“ bezeichnet (cf. oben p. 10).

Über die Stellung des Bac. Megatherium zu dem „Alinit“ vergl. oben p. 29, Anm. 8.

Dass es durch bestimmte Behandlung gelingt, den Bac. Megatherium für Tiere pathogen zu machen, wurde oben p. 30, Anm. 4, bereits gesagt.

5. Trommelschlägerbacillen.

Mit dem Ausdrucke „Trommelschlägerbacillen“ bezeichnet man saprophytische Bacillenarten, welche die Eigenschaft haben, endständige Sporen zu bilden, und bei denen die Zelle im sporenhaltigen Zustande die Form eines Trommelschlägers hat (cf. oben p. 20). Ein Bild solcher Formen gibt Fig. 25 auf Taf. V (vergl. auch oben p. 169).

„Trommelschlägerbacillen“ treten nicht selten als zufälliger Befund bei bakteriologischen Untersuchungen auf. Ohne Zweifel gehören zahlreiche, in der Natur verbreitet vorkommende Arten hierher. Die in Fig. 25 dargestellte Art wurde von mir in Kanalwasser angetroffen. Sie stellt sehr kleine Stäbchen dar, zeigt lebhafte Eigenbewegung (Fig. 19, Taf. IV, zeigt ein Geisselpräparat des Bacillus, vor der Sporenbildung), verflüssigt die Gelatine. Eine andere, ebenfalls in Kanalwasser gefundene Art hat Grether¹ beschrieben. Die letztere Art hat keine Eigenbewegung und verflüssigt die Gelatine nicht.

6. Thermophile Bakterienarten.

Im Jahre 1881 fand Miquel² im Wasser der Seine einen Bacillus, der das Vermögen besass noch bei einer Temperatur von 69°—70° C. zu wachsen. Weitere Beobachtungen über Bakterien, die bei derartigen hohen Temperaturen zu gedeihen vermögen, hat van Tieghem³ bekannt gegeben. Certes und Garrigon⁴ wiesen

¹ Grether. Arch. f. Hyg. Bd. 27. 1896. p. 226.

² Miquel. cf. oben p. 33, Anm. 1.

³ van Tieghem. Société botanique de France. Bulletins. t. 28. p. 35 (citirt nach Globig. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. p. 320).

⁴ Certes et Garrigon. Comptes rendus. Acad. des sciences. Paris. t. 103. 1886. p. 703.

(1886) in dem 64° C. heissen Quellwasser des französischen Badeortes Luchon lebende Bakterien nach. Namentlich waren es dann R. Koch¹ und Globig², welche (1887) zeigten, dass in den oberflächlichen Bodenschichten ganz gewöhnlich Bakterien vorhanden sind, die sich bei Temperaturen zwischen 50° und 70° C. vermehren. Weitere Mitteilungen über solche Bakterienarten (die man als „thermophile“ bezeichnet) lieferten Macfadyen und Blaxall³, Rabinowitsch⁴, Karlinski⁵, Teich⁶, Oprescu⁷, Schillinger⁸, G. Michaëlis⁹, Tsiklinsky¹⁰, Sames¹¹, Catterina.¹²

Bei diesen „thermophilen“ Bakterienarten handelt es sich meist um Bacillen, die fakultativ anaërob, nicht pathogen sind, nach der

¹ R. Koch. cf. Globig. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 3. 1887. p. 295.

² Globig. Ebenda. p. 321.

³ Macfadyen und Blaxall. Journ. of pathol. and bacteriology. vol. 3. 1894; Transact. of the Jenner Inst. of prevent. med. 2. ser. London. 1899.

⁴ Rabinowitsch. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895.

⁵ Karlinski. Hyg. Rundschau. 1895. p. 685. (Nachweis zweier Bakterienarten in 2 Quellen der Schwefeltherme zu Ilidze in Bosnien [51° resp. 58° C. heiss]).

⁶ Teich. Hyg. Rundschau. 1896. p. 1094. (Bacillenbefund in den bereits von Karlinski untersuchten Quellen; siehe die vorige Anm.)

⁷ Oprescu. Arch. f. Hyg. Bd. 33. 1898. p. 164 ff. (Die Arbeit beschäftigt sich namentlich auch mit der Frage der Bildung proteolytischer [und diastatischer] Enzyme durch thermophile Bakterien. Besonderes Interesse beansprucht die Ermittlung des Autors, dass sein „Bacillus thermophilus liquefaciens tyrogenes“ zwar bei 55° C. noch leimlösendes Enzym bildete, bei 57° C. aber nicht mehr (p. 177 der Arbeit)).

⁸ Schillinger. Hyg. Rundschau. 1898. p. 568 ff. (Der Autor konstatierte bei aus Erde gewonnenen thermophilen Arten Zuckervergärung mit Gasentwicklung bei 66° C.)

⁹ Georg Michaëlis. Arch. f. Hyg. Bd. 36. 1899. p. 285 ff. (Der Autor gewann 4 Arten thermophiler Bacillen aus dem Wasser von Berliner Strassenbrunnen; 3 von ihnen zerlegten Traubenzucker unter Säure-, aber ohne Gasbildung; Milchzucker wurde nicht angegriffen. Die genannten 3 Arten waren fakultativ anaërob, die vierte Art war obligat aërob. Bei allen 4 Arten lag das Temperaturoptimum zwischen 50 und 60° C.; bei 70° wurden überall Involutionsformen [cf. oben p. 18] beobachtet; nur eine von den 4 Arten wuchs auch bei 37° C.)

¹⁰ Fr. Tsiklinsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. p. 788 ff.; 1903. p. 217 ff. (Isolierung thermophiler Bacillen: 1. aus Thermen der Insel Ischia, 2. aus dem Darminhalt des Menschen [cf. oben p. 569]).

¹¹ Sames. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 33. 1900. p. 313 ff. (Der Autor beschreibt u. a. [p. 328] eine thermophile Bacillenart, die die Eigenschaft der „Säurefestigkeit“ [cf. oben p. 458] besitzt.)

¹² Catterina. Centr. f. Bakt. II. Bd. 12. 1904. p. 353 ff.

Gramschen Methode (p. 171 ff.) sich färben. Meist sind diese Bacillen mit der Eigenschaft der Sporenbildung ausgestattet; die Sporen scheinen meist ganz ausserordentlich widerstandsfähig zu sein. Alle thermophilen Arten wachsen bei Temperaturen zwischen 56° und 58° C. Bei 68° sind es nur noch wenige Arten, die Wachstum zeigen; bei 70° wurde von Globig¹ nur noch ausnahmsweise Wachstum beobachtet. Macfadyen und Blaxall² allerdings stellten bei einer Art selbst bei $74,5^{\circ}$ noch Wachstum fest. Was die untere Temperaturgrenze angeht, so zeigen manche Arten bei 37° C. noch Vermehrung, andere nicht.

Die thermophilen Arten kommen im Boden, im Fluss- und Seewasser, auch im Brunnenwasser, ferner im Darm der Tiere ganz regelmässig vor. (Über die Gewinnung der Kulturen vergl. oben p. 293.) Auch der oben (p. 819) bereits besprochene „rote Kartoffelbacillus“ gehört hierher.

Was die Untersuchungstechnik der Thermophilen angeht, so empfiehlt es sich, die Kulturen innerhalb des Brütschranks stets noch in einem besonderen, feucht zu erhaltenden Raume (z. B. unter einer umgestülpten Glocke, die in einer Schale steht, deren Boden mit Wasser bedeckt ist) zu halten. Auf das Vermögen, Gelatine zu verflüssigen, prüft man in der Weise, dass man die Kulturen zunächst bei der in Frage kommenden Temperatur, z. B. 56° C., in Gelatine wachsen lässt, und dass man dann das Kulturgefäss, ohne es umzuschütteln, in Eis bringt. Man kann dann bei Reagensglasstichkulturen z. B. häufig beobachten, dass der untere Teil des Nährbodens fest wird, während der obere flüssig bleibt; es lässt sich so die Zone, innerhalb deren Peptonisierung der Gelatine (cf. oben p. 76) eingetreten ist, feststellen.

Über thermophile *Streptothrix*-Arten siehe oben p. 24, Anm. 1, ferner Gilbert.³ — Auch über thermophile Hefen ist berichtet worden.⁴

¹ Globig. l. c. p. 304.

² Macfadyen und Blaxall. Siehe die oben (p. 825, Anm. 3) an zweiter Stelle citierte Arbeit, p. 175.

³ Gilbert. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47. 1904. p. 383 ff. (Die aus Erdproben gewonnenen Arten wuchsen bei 55° C., auch bei 22° .)

⁴ cf. Frosch. Centr. f. Bakt. I. Bd. 20. 1896. p. 830.

7. Nitrifizierende Bakterienarten.

Wie wir bereits oben (p. 82) sagten, wird der wichtigste Teil der sog. Verwesungsvorgänge im Boden durch die „Nitrifikation“ dargestellt, d. h. die Oxydierung des (organischen) Stickstoffs resp. Ammoniaks zu Salpetersäure. Schlösing und Müntz zeigten (1877) zuerst, dass die hier in Frage kommenden Prozesse auf der Lebenstätigkeit von Organismen beruhen. Diese letzteren zu isolieren und ihre Lebenseigenschaften genauer zu studieren gelang zuerst Winogradsky (citirt oben p. 82). Nach Winogradsky hat man bei dem Nitrifikationsprozesse zwei verschiedene Perioden zu unterscheiden: die Periode der Nitritbildung und die der Nitratbildung. Die erstere ist mit der Lebenstätigkeit bestimmter Bakterien („ferments nitreux“) verbunden, welche Ammoniaksalze zu Nitrit oxydieren; bei der Nitratbildung kommen andere Bakterien („ferments nitriques“) in Frage, mit deren Lebenstätigkeit die Oxydierung von Nitriten zu Nitraten verbunden ist. Die Bakterien beider Perioden fasst man mit der Bezeichnung „Nitrobakterien“ zusammen.

Die künstliche Züchtung dieser Mikroorganismen gelang (wie oben bereits erwähnt) zuerst (1891) Winogradsky, und zwar auf einem anorganischen, festen, mit Hülfe von Kieselsäure hergestellten Nährboden. (Über die Herstellung derartiger Nährböden siehe oben p. 216, ferner Omeliansky.¹) Später ist die Kultivierung dieser Bakterienarten auch auf organischen Nährböden gelungen (Beijerinck, Winogradsky). Jedoch wachsen sie z. B. in gewöhnlicher Nährbouillon nicht; und diese Tatsache kann gelegentlich zur Prüfung gewonnener Kulturen auf ihre Reinheit dienen: das Zustandekommen von Bakterienentwicklung in Nährbouillon würde jedesmal dafür sprechen, dass Verunreinigungen vorliegen.²

Beijerinck³ hat zur Kultivierung des „Nitritferments“ (Nitritmikrobium, Nitrosomonas), d. h. derjenigen Bodenbakterien, die das Ammoniak zu Nitrit oxydieren, einen mit Hülfe von Agar hergestellten Nährboden angegeben, den der Autor, wie folgt, bereitet:

¹ Omeliansky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 541.

² Über die in Kulturen des Nitratbildners gewöhnlich zu beobachtenden begleitenden Bakterien siehe die Studie von Bersteyn (Arb. a. d. Bakt. Inst. d. techn. Hochsch. Karlsruhe. Bd. 3. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 12. 1904. p. 493).

³ Beijerinck. cf. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 258. (Orig.-Mitt.)

Agar-Agar wird unter Erhitzung in destilliertem Wasser gelöst, die Lösung filtriert und dann in einem Erlenmeyerschen Kolben in nicht zu dicker Schicht zur Erstarrung gebracht, mit destilliertem Wasser übergossen und ruhig sich selbst überlassen. Die löslichen Körper diffundieren in das Wasser hinüber. Nach einigen Tagen wird das Wasser abgossen und erneuert, und dies wird mehrmals wiederholt. Nach 8—14 Tagen (je nach der Dicke der auszulaugenden Agarschicht) sind die löslichen organischen Substanzen genügend aus dem Agar entfernt, um das Wachstum der Nitritfermente zu ermöglichen. Das Agar wird nun mit 0,2 % Phosphorsalz ($\text{HN}_3, \text{NaHPO}_4 + 4\text{H}_2\text{O}$) und 0,05 % Kaliumchlorid, ferner mit einer Quantität von reinem präcipitierten Calciumkarbonat versetzt und aufs Neue gekocht. Man erhält so den sterilen Nährboden. Derselbe wird in Glasschälchen (Petrischälchen) eingegossen und dort zur Erstarrung gebracht.

Um mit Hülfe dieses Nährbodens die Nitritbakterien zu isolieren, verreibt Beijerinck das Ausgangs-(Boden-)material mit sterilisiertem Wasser und schüttelt es kräftig damit; mit der gewonnenen Suspension wird dann die Agarkreideplatte übergossen. Auch in dem Schälchen selbst wird die Flüssigkeit auf dem Nährboden noch hin- und hergeschüttelt, um zu verhindern, dass die Bodenpartikelchen sich absetzen; dann wird die Flüssigkeit wieder abgossen. Aus der geringen zurückgebliebenen Menge des Aussaatmaterials entwickeln sich dann die Kolonien. Die Kolonien des Nitritferments werden meist erst nach 5 oder mehr Tagen sichtbar. Sie sind an dem durchsichtigen Kreisfelde zu erkennen, welches sich um jede Kolonie herum bildet, und welches in Folge der gebildeten salpetrigen Säure entsteht, durch die das Calciumkarbonat lokal gelöst wird. Zur Weiterzüchtung des in Reinkultur gewonnenen *Nitrosomonas* empfiehlt sich eine anorganische Nährlösung, für welche Winogradsky und Omeliansky¹ folgendes Recept angeben:

Ammoniumsulfat	2,0 g
Kaliumphosphat	1,0 g
Magnesiumsulfat	0,5 g
Natriumchlorid	2,0 g
Ferrosulfat	0,4 g
Magnesiumkarbonat	im Überschuss
Dest. Wasser ²	1000 ccm.

Als festes Substrat zur Züchtung des Nitritbildners sind von

¹ Winogradsky und Omeliansky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 432.

² Die Autoren (ebenda. p. 333) empfehlen, das Wasser vor der Verwendung zwei Mal mit Zusatz von Kaliumpermanganat zu destillieren, um es sicher frei von organischer Substanz zu gewinnen.

Omeliansky¹ auch Gipsplatten empfohlen worden, ferner auch reines Filtrierpapier, welches in geeigneter Weise disponiert und mit der Kulturflüssigkeit getränkt wird. Rullmann² hat darauf aufmerksam gemacht, dass man sich bei der Kultivierung der Nitritbildner nicht durch die in der Luft der Laboratorien und namentlich auch der Brütschränke (die mit Leuchtgas geheizt sind) vorhandene salpetrige Säure täuschen lassen soll; die salpetrige Säure wird von den Kultursubstraten leicht absorbiert, und diese Tatsache kann dann zu der irrthümlichen Meinung Veranlassung geben, es sei Nitrit in der Kultur gebildet worden. Rullmann hat gezeigt, wie man den Einfluss der Laboratoriumsluft auf die Kulturen dauernd ausschliessen kann.

Der *Nitrosomonas* bildet³ ziemlich dicke, plumpe Bakterienzellen (Dicke etwa 1 μ), die meist ausgesprochene Kokkenform darbieten; sie liegen in den Kulturen einzeln, zu zweien und in unregelmässigen Gruppen bei einander.

Zur Züchtung des „Nitratferments“ (Nitratmikrobium, *Nitrobacter*), d. h. derjenigen Bodenbakterien, die das Nitrit zu Nitrat oxydieren, hat Winogradsky⁴ einen Nährboden („Nitritagar“) angegeben, den man durch Auflösen von

	Natriumnitrit (Natr. nitros. puriss. Merck)	2 g
	Natriumkarbonat (wasserfrei, schwach geglüht)	1 g
	Kaliumphosphat	0,5 g
	Agar-Agar	15 g
in	Flusswasser	1000 ccm

erhält. Um mit Hülfe dieses Nährbodens das Nitratferment aus Bodenmaterial rein zu erhalten, verfährt Winogradsky⁵ in der Weise, dass er 5—6 Platten mit sehr verschiedenen Aussaatmengen anlegt und dieselben 3—4 Wochen bei 20—30° C. in einer feuchten Kammer stehen lässt. Das nach dieser Zeit konstatierte Verschwinden des Nitrits aus dem Nährboden (negativer Ausfall der Nitritreaktion) ist ein untrügliches Zeichen dafür, dass das Nitratferment wirklich auf

¹ Omeliansky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 652 ff.; ebenda. Bd. 8. 1902. p. 786.

² Rullmann. Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 212 ff., 713 ff.

³ Vergl. die Photogramme bei Winogradsky (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. Taf. XVIII, Fig. 2), sowie bei Omeliansky (Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 549).

⁴ Winogradsky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 2. 1896. p. 425; ebenda Bd. 5. 1899. p. 330.

⁵ Winogradsky. l. c. Bd. 2. p. 457.

den Platten gewachsen ist. Die Kolonien desselben, von deren Aussehen Winogradsky¹ eine genauere Beschreibung geliefert hat, sind ganz ausserordentlich klein. Man muss die Platten mit 150- bis 200 facher Vergrösserung untersuchen. (Das Nitrifikationsvermögen dieser kleinen Kolonien ist erstaunlich gross: einige wenige derartige Kolonien genügen mitunter, um auch in den entferntesten Teilen der Platte das Nitrit zu oxydieren.) Dann impft man (am besten unter Benutzung der von Winogradsky [cf. oben p. 232] angegebenen Methode) aus einer grösseren Anzahl von Kolonien je ein Kölbchen mit „Nitritnährlösung“², „und man wird selten fehlen, in einigen der Kölbchen das Nitratferment rein zu erhalten“. Die „Nitritnährlösung“ besteht aus:

Natriumnitrit (wie oben)	1,0 g
Kaliumphosphat	0,5 g
Magnesiumsulfat	0,3 g
Natriumkarbonat (wie oben)	0,5 g
Natriumchlorid	0,5 g
Ferrosulfat	0,4 g
Dest. Wasser ³	1000 ccm.

(Diese Nährflüssigkeit wird in konische Kolben mit breitem flachen Boden in nicht zu hoher Schicht eingefüllt; die Kolben werden mit Wattepfropf verschlossen und durch Erhitzung im Dampf sterilisiert.)

Der Nitrobacter bildet⁴ sehr kleine, einzeln, zu zweien aneinander oder in unregelmässigen Haufen gelagerte plumpe Kurzstäbchen, deren Länge im Durchschnitt $0,5 \mu$ nicht überschreitet. Die Zellen sind also erheblich viel kleiner als die Zellen des oben beschriebenen Nitrosomonas. Die Nitratbakterien sind durch ausserordentlich schwere, an das Verhalten von Sporen erinnernde, Färbbarkeit ausgezeichnet (Winogradsky⁵).

Winogradsky (vgl. oben p. 82) hat die Ansicht ausgesprochen, dass der Nitratbildner in Gegenwart von Ammoniak nicht existieren bzw. sich vermehren könne. Neuerdings hat nun Löhnis⁶ nachgewiesen, dass dieser Satz ganz allgemeine Gültigkeit nicht hat; nur freies Ammoniak und in Form von Ammoniumkarbonat vorhandenes

¹ Winogradsky. l. c. p. 454.

² Winogradsky. l. c. p. 423; ebenda Bd. 5. 1899. p. 333; Ome-liansky. Ebenda Bd. 5. 1899. p. 548.

³ Vergl. p. 828, Anm. 2.

⁴ cf. auch Winogradsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. p. 602. Vergl. dort das Photogramm Taf. XVIII, Fig. 1.

⁵ Winogradsky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 2. 1896. p. 456.

⁶ Löhnis. Centr. f. Bakt. II. Bd. 13. 1904. p. 706 ff.

wirken hemmend auf die Nitratbildung, viel weniger aber nicht flüchtige Ammoniaksalze.

Es sei an dieser Stelle mitgeteilt, dass Schultz-Schultzenstein¹ bei Untersuchungen, die auf Anregung des Verf. angestellt wurden, die Winogradsky'schen Nitrobakterien aus dem Füllmaterial biologischer Abwasserreinigungskörper gewonnen hat; ferner wurde von dem genannten Autor der Nitrosomonas auch in Berliner städtischem Abwasser sowie in Berliner Leitungswasser gefunden.

Bezüglich der Literatur über die Nitrobakterien sei im Übrigen namentlich auf Winogradsky² sowie Omeliansky³ verwiesen.

8. Bacterium termo.

Unter der Bezeichnung „Bacterium termo“ wurden früher, als man noch nicht verstand mit Reinkulturen zu arbeiten, Bakterien verstanden, die man in faulenden Flüssigkeiten antraf, und die man als die Erreger der Fäulnis ansah. Bacterium termo waren kurze, meist zu zweien auftretende, lebhaft bewegliche Stäbchen. Heutzutage kann die Bezeichnung „Bacterium termo“ nur als Sammelname für ein inkonstantes Gemenge von Arten angesehen werden; und die Bezeichnung ist deshalb überhaupt fallen zu lassen (Flügge⁴).

Neuerdings bezeichnet Beijerinck⁵ als „Bacterium termo“ eine bestimmte Art von Wasserbakterien: 1,5 μ lange, 1 μ breite, stark eigenbewegliche Stäbchen mit einer endständigen Geißel, ohne Sporen, fakultativ anaërob, am besten bei 20—25° C. wachsend, die Gelatine schnell verflüssigend, Traubenzucker unter Gasbildung vergärend, indolbildend. Diese Art findet sich allgemein auf untergetauchten lebenden Wasserpflanzen.

¹ Schultz-Schultzenstein. Hyg. Rundschau. 1902. p. 845; Mitt. a. d. Kgl. Prüfungsanstalt f. Wasserversorgung u. Abwässerbeseitigung zu Berlin. Heft 2. 1903. p. 1 ff.

² Winogradsky. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1890. No. 4.

³ Omeliansky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 474 ff.

⁴ Flügge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig. 1886. p. 312.

⁵ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 3. 1897. p. 41.

9. *Bacterium Zopfii*.

Als „*Bacterium Zopfii*“ hat Kurth¹ eine Bakterienart bezeichnet, welche er (1883) aus Darminhalt des Huhns gewann. Diese Art, welche vielleicht mit *Proteus Zenkeri* identisch ist (cf. oben p. 708), ist später gelegentlich aus Wasser und aus Fäces wiedergewonnen worden. Der Verf.² fand sie auch in Wurst und studierte ihre Eigenschaften genauer.

Es handelt sich um einen kurzen, plumpen, eigenbeweglichen Bacillus, welcher lange Ketten und kurze Glieder bildet, sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt. Der Bacillus ist streng aërob. Die Nährgelatine wird nicht verflüssigt. Auf der Platte bilden sich Kolonien aus, welche — bei schwacher Vergrößerung betrachtet — aus langen Fäden, wurstförmigen Knäueln und „Spirulinen“ (d. h. spiralförmig gedrehten Bakterienmassen [cf. oben p. 708]) bestehen. In der Gelatinestichkultur findet nur an der Oberfläche, im Stich selbst gar kein Wachstum statt; es bildet sich bald ein trüber, nicht transparenter, die gesamte Oberfläche überziehender Belag, welcher aus feinen, radiär angeordneten Fäden zusammengesetzt erscheint. Ältere Stichkulturen haben keinen Geruch. Bei 37° C. scheint das Wachstum nicht so gut zu erfolgen wie bei niedrigerer Temperatur. Bei 37° C. bildet sich auf der Agaroberfläche ein dünner grauer Belag; in Bouillon bei 37° C. ist Wachstum kaum zu konstatieren; Indol wird nicht gebildet. Milch wird nicht verändert. Traubenzucker- ebenso wie Milchzuckerbouillon werden in der Reaktion nicht verändert und zeigen keine Gasentwicklung; es findet überhaupt kein deutliches Wachstum auf diesen Nährböden statt. Pathogene Eigenschaften liessen sich nicht feststellen.

10. Bakterien der Milch.

In frischer Kuhmilch finden sich stets mehr oder weniger reichlich Bakterien. Dieselben stammen z. T. aus den Ausführungsgängen der Milchdrüse des Tieres, z. T. stellen sie Verunreinigungen der Milch durch Kot, durch Heustaub aus dem Stall etc. dar, z. T. stammen sie aus dem Wasser, mit dem die Milchgefässe gereinigt wurden, u. s. w.

¹ Kurth. Diss. Berlin. 1883.

² C. Günther. Arch. f. Hyg. Bd. 28. 1897. p. 153.

Die in der Milch gewöhnlich vorkommenden Bakterien können ihren Eigenschaften nach in eine Reihe von Gruppen eingeteilt werden. Über die in Rede stehenden Verhältnisse haben namentlich Untersuchungen von Flügge¹ (1894) Klarheit gebracht. Nach diesen letzteren Untersuchungen muss man folgende Gruppen auseinanderhalten:

1. Pathogene Bakterien im engeren Sinne. Oben (p. 477) wurde bereits darauf hingewiesen, dass in der Milch relativ häufig Tuberkelbacillen enthalten sind. Ausserdem kommen, allerdings selten, als gelegentliche Verunreinigungen mit menschlichem Krankheitsmaterial auftretend, Typhus-, Cholera-, Diphtherie-bakterien etc. in der Milch vor. Diese spezifischen Infektionserreger sind durch Erhitzen der Milch leicht abzutöten; die resistentesten unter ihnen, die Tuberkelbacillen, gehen durch ein Pasteurisieren (cf. p. 46), bei dem die Milch 30 Minuten lang auf 70° C. erhitzt wird (cf. oben p. 456), oder durch kurzes (c. 10 Minuten langes) Aufkochen der Milch (wobei die Milch auf 90°—95° C. erhitzt wird) bereits zu Grunde.²

2. Nicht sporenbildende Bakterien, welche nicht zu der vorstehend genannten Gruppe gehören. Dazu sind zu rechnen: Bakterien der Milchsäuregärung (siehe das nächste Kapitel), *Proteus*-Arten (cf. oben p. 707), *Bacterium coli* (cf. p. 559 ff.) etc. Auch diese Bakterien werden durch kurzes Aufkochen der Milch (siehe vorher) vernichtet.

Die bei kurzem Aufkochen der Milch restierenden Arten lassen sich wiederum in 2 Gruppen scheiden:

3. Obligat anaërobe Bacillenarten, denen meist die Eigenschaft zukommt, stärkere Zersetzungen der Milch herbeizuführen, und die ziemlich widerstandsfähige Sporen producieren. Die Sporen dieser Arten gehen bei 30 Minuten langem Erhitzen der Milch auf 100° C. noch nicht zu Grunde, stets dagegen bei 2 stündiger Erhitzung auf 100° C. Hierher gehört z. B. der Botkinsche Buttersäurebacillus (cf. p. 841).

4. Aërobe resp. fakultativ anaërobe Bacillenarten, der Gruppe der Kartoffel- oder Heubacillen (cf. oben p. 817 ff.) zugehörig,

¹ Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 272 ff.

² Über die Zweckmässigkeit des von v. Behring (Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 197 ff.) empfohlenen Formalinzusatzes zur Milch behufs ihrer Sterilisierung bzw. Konservierung sind die Meinungen der Autoren geteilt (vergl. z. B. Flügge. Deutsche med. Wochenschr. 1904. p. 271; Löwenstein. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 48. 1904. p. 239 ff.)

mit ausserordentlich resistenten Sporen. Die letzteren halten sämtlich 2stündige Erhitzung auf 100°C. aus; zu ihrer sicheren Vernichtung ist 6—7 stündige Erhitzung der Milch auf 100°C. oder eine $3\frac{1}{2}$ —4 Stunden lange Einwirkung einer Temperatur von 102° — 103°C. notwendig. Diese Arten haben die Eigentümlichkeit, dass eine Vermehrung ihrer Zellen bei Temperaturen unter 22°C. kaum stattfindet; das Temperaturoptimum liegt bei c. 35°C. Sie führen bei ihrem Wachstum in der Milch eine Peptonisierung des Milchkaseins herbei, wodurch die Milch einen bitteren, kratzigen Geschmack annimmt („peptonisierende Bakterien“ der Milch); gleichzeitig wird Labferment gebildet.

Durch die genannten bakteriellen Verhältnisse der Milch werden die grossen Schwierigkeiten erklärt, mit denen die sichere Sterilisierung der Milch verbunden ist (cf. oben p. 213).

Flügge¹ schreibt übrigens den peptonisierenden Milchbakterien die wesentliche Rolle bei der Entstehung der Sommerdiarrhöen der Säuglinge zu. Nach Untersuchungen, welche weiterhin Lübbert² im Flüggeschen Institut angestellt hat, ist es wahrscheinlich, dass für die hier in Betracht kommenden Giftwirkungen die intakten lebenden vegetativen Zellen dieser Bacillen allein von Bedeutung sind. Nur die letzteren wirken, wie sich durch Fütterungsversuche an Tieren nachweisen liess, giftig, nicht die Sporen oder die in Sporenbildung begriffenen Zellen; und durch intensives Kochen liess sich Milch, welche in Folge massenhafter Vermehrung der genannten Bacillen stark giftig wirkte, ungiftig machen.

Die sog. „sterilisierte“ Milch des Handels ist nicht im bakteriologischen Sinne steril, d. h. keimfrei, sondern es liegt hier partiell sterilisierte Milch vor, ein Produkt, in welchem, wenn es sorgfältig hergestellt ist, die oben (p. 833) unter No. 1 aufgeführten pathogenen Bakterien und ausserdem die unter No. 2 genannten Erreger der Milchsäuregärung etc. abgetötet sind. Aus den oben unter No. 4 gemachten Bemerkungen erhellt, dass solche Milch, wenn sie sich halten soll, bei verhältnismässig niedrigen Temperaturen aufbewahrt werden muss; bereits hohe Zimmertemperatur lässt die in Sporenform in dieser Milch vorhandenen peptonisierenden Bakterien zur Entwicklung kommen.³

¹ Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 272 ff.

² Lübbert. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 22. 1896. p. 1 ff.

³ Über die in der sog. „sterilisierten“ Milch des Handels anzutreffenden Bakterien orientiert auch die Studie von Weber (Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 17. 1900. p. 108 ff.). Über die Leistungsfähigkeit der neueren Apparate und Methoden zur Pasteurisierung der Milch siehe

Park und Holt¹ fanden z. B. gelegentlich in „pasteurisierter Milch“ (die mehr als 36 Stunden alt war) mehr als 100 Millionen Bakterien in 1 ccm. Wie sehr die Aufbewahrungstemperatur den Bakteriengehalt der Milch überhaupt beeinflusst, zeigen folgende von Park² erhaltene Zahlen:

Eine Milch, welche im frischen Zustande 5000 Keime in 1 ccm zeigte, enthielt			
nach 24 stündiger Aufbewahrung bei 5,6° C.	2 400 Keime in 1 ccm		
„ „ „ „ 10° C.	7 000 „ „ 1 „		
„ „ „ „ 18° C.	280 000 „ „ 1 „		
„ „ „ „ 35° C.	12 500 Millionen Keime in 1 ccm.		

In Marktmilch (New York) fand Park³ durchschnittlich 500 000 bis mehrere Millionen Keime in 1 ccm.⁴

Über die Herstellung von Butter, welche von Krankheitskeimen frei ist, vergl. oben p. 478.

II. Der Bacillus der spontanen Milchgerinnung.

Überlässt man rohe Kuhmilch bei höherer Zimmertemperatur sich selbst, so tritt im Verlaufe von einem bis mehreren Tagen unter starker Säuerung der Milch Gerinnung des Milchkaseins ein. In derartiger, sauer gewordener Milch lässt sich eine bestimmte Bakterienart konstant nachweisen, welche die Fähigkeit hat, den Milchzucker der Milch — und ebenso auch den Milchzucker (und auch den Traubenzucker) künstlicher Nährböden — unter Bildung von Milchsäure zu zerlegen. Dieser „Milchsäurebacillus“ par excellence ist ohne Zweifel identisch mit dem „Bacterium lactis“, welches Jos. Lister⁵

die Experimentalarbeit von Tjaden, Koske und Hertel (Ebenda. Bd. 18. 1901. p. 219 ff.). An dieser Stelle sei noch das Verfahren des dänischen Ingenieurs Casse genannt, Milch für den Transport in möglichst frischem Zustande geeignet zu machen: Die Milch wird zunächst pasteurisiert (cf. oben p. 833), dann bis gegen 0° C. abgekühlt. Man lässt weiter einen Teil der Milch ausfrieren („Milcheis“) und setzt diesen Teil dann der übrigen Milch zum Zwecke des Transportes zu (vergl. Helm. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl. Bd. 32. 1900. p. 446 ff.).

¹ W. H. Park und Holt. Arch. of pediatrics. 1903. Decbr.

² W. H. Park. The New York University Bull. April 1901. p. 83.

³ W. H. Park. Journ. of hyg. vol. 1. 1902. p. 391 ff.

⁴ Es vergehen hier in Folge der Transportverhältnisse meist 30 bis 40 Stunden von der Gewinnung der Milch bis zum Verkauf.

⁵ Jos. Lister. Siehe die oben, p. 185, Anm. 1, citierte Arbeit. In der letzteren, p. 437, gibt Lister eine Beschreibung der in Rede stehenden Bakterienart; der Arbeit ist eine gute Abbildung des Bacillus beigefügt.

(1877) aus Milch isolierte. Impft man eine Reinkultur dieses Milchsäurebacillus in sterilisierte Milch (cf. oben p. 213) ein, so tritt Säuerung und Gerinnung der Milch in derselben Weise ein, wie wir es an der rohen Milch beobachten, die sich selbst überlassen bleibt.

Zur Reinkultivierung der säurebildenden Bakterien aus Milch geht man (nach einem von Beijerinck¹ angegebenen Princip, welches der Verf. nach eigenen Untersuchungen² als sehr zweckmässig empfehlen kann) am besten so vor, dass man von spontan sauer gewordener Milch mit Hilfe einer Nährgelatine, welche gärungsfähigen Zucker³ enthält, Plattenkulturen anlegt, dass man aber der geimpften Gelatine vor dem Ausgiessen zu Platten einen Zusatz von (sterilisiertem⁴) Calciumkarbonat bis zu ziemlich starker Trübung gibt. Dieser „Kreideboden“ (Beijerinck) eignet sich deshalb so gut zur Auffindung der säurebildenden Bakterien, weil jede Kolonie derartiger Bakterien, die auf der Platte entsteht, — in Folge der Diffusion der gebildeten Säure in die Umgebung — zur Auflösung der die Kolonie umgebenden Kreidetrübung führt: Nach der Entwicklung der Kolonien ist jede säurebildende Kolonie von einem klar durchsichtigen Feld umgeben.

Nach den Erfahrungen des Verf. (siehe oben) stellt der genannte Milchsäurebacillus kleine, etwa $1,0\ \mu$ lange, $0,5\text{--}0,6\ \mu$ dicke, an den Enden meist lanzettförmig zugespitzte Stäbchen ohne Eigenbewegung dar, die meist zu zweien mit einander verbunden sind, aber auch in kleinen Ketten angeordnet vorkommen (cf. das Photogramm No. 9 auf Taf. II); hier und da bilden die Stäbchen auch haufenartige Konglomerate. Sporenbildung findet nicht statt.

Die Entwicklung geht sowohl in Gegenwart wie unter Abschluss von freiem Sauerstoff vor sich. Das Temperaturoptimum liegt bei etwa 28°C. ; bei 37°C. ist das Wachstum etwas weniger gut, bei $21\text{--}24^{\circ}\text{C.}$ noch weniger gut.

¹ Beijerinck. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 782.

² Vergl. die in Gemeinschaft mit H. Thierfelder vom Verf. ausgeführte Arbeit, die spontane Milchgerinnung betreffend, Arch. f. Hyg. Bd. 25. 1895. p. 164 ff.

³ Nach den Erfahrungen des Verf. eignet sich gewöhnliche Traubenzucker- oder Milchzuckergelatine (cf. oben p. 196, 197) vortrefflich für diesen Zweck. Beijerinck (l. c.) benutzte eine Hefewasser-Traubenzuckergelatine, welche folgendermassen gewonnen wird: 20 g Hefe werden in 100 ccm Leitungswasser gekocht, 8 g Gelatine (oder $\frac{3}{4}$ g Agar) und 5—10 g Traubenzucker zugefügt. Nach neuem Kochen wird filtriert.

⁴ Reine Schlämkreide wird in Wasser gegeben und mit dem letzteren längere Zeit gekocht.

Auf den gewöhnlichen, zuckerfreien Nährböden ist das Wachstum erheblich weniger gut als auf zuckerhaltigen; bezüglich des Wachstums auf den letzteren Nährböden macht es keinen Unterschied, ob Milchezucker oder Traubenzucker genommen wird. Auf Gelatineplatten entstehen bei Zimmertemperatur weisse, makroskopisch punktförmig erscheinende, bei oberflächlichem Wachstum über die Gelatineoberfläche prominierende Kolonien, die in zuckerfreier Gelatine einen Durchmesser von 0.5 mm fast nie überschreiten, in traubenzucker- oder milchezuckerhaltiger Gelatine etwas grösser werden. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. In zuckerfreier Nährbouillon tritt eine nur ganz mässige Trübung ein; Traubenzucker- oder Milchezucker-Bouillon trübt sich unter starker Säuerung intensiv. Bei der Kultivierung in Gärungskölbchen (cf. oben p. 204), die mit zuckerhaltiger Bouillon beschiekt sind, wird Gasbildung nicht beobachtet. Auf Kartoffeln scheint nur sehr spärliches Wachstum zu erfolgen. Auf der Agaroberfläche bilden sich — und zwar auf zuckerhaltigem Nährboden etwas kräftiger als auf zuckerfreiem — zarte, durchsichtige Beläge, welche wie aus feinsten Tautröpfchen gebildet erscheinen.

Eine 3 Minuten dauernde Erhitzung auf 60° C. scheint etwa diejenige Beeinflussung durch Hitze zu sein, bei der die Bacillen (in Bouillonkulturen) ernstlich geschädigt zu werden beginnen.

Die bei der Kultur in sterilisierter Milch gebildete Säure ist die rechtsdrehende Modifikation der Milchsäure¹, während sich in spontan geronnener Milch gewöhnlich inaktive Milchsäure oder eine Mischung von inaktiver und Rechtsmilchsäure, und nur in sehr seltenen Fällen reine Rechtsmilchsäure findet. Die Natur der bei der spontanen Milchgerinnung gebildeten Milchsäure wechselt je nach Zeit und Ort, ohne dass man über die Gründe dieser Erscheinung heute schon eine befriedigende Erklärung abzugeben vermöchte. Die Temperatur, bei der die Gerinnung erfolgt, hat innerhalb der Grenzen 20° C. bis 37° C. nach den Untersuchungen von H. Thierfelder und dem Verf.² einen konstanten Einfluss nicht.³

Der beschriebene Milchsäurebacillus lässt sich nach der Gram-

¹ cf. C. Günther und H. Thierfelder. Hyg. Rundschau. 1894. p. 1105.

² H. Thierfelder und C. Günther. Hyg. Rundschau. 1900. p. 769 ff.

³ Zu demselben Resultat ist auch Utz (Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1904. p. 618) gelangt. Nach Untersuchungen im Institut von C. Fraenkel war Kozai (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 349) seinerzeit zu dem Ergebnis gekommen, dass die Gerinnungstemperatur einen entscheidenden Einfluss auf die Natur der entstehenden Milchsäure ausübe; bei höherer Temperatur scheine Linksmilchsäure ausgiebiger gebildet zu werden als bei niedrigerer.

schen Methode (cf. p. 171 ff.) sehr gut färben. Behufs seines mikroskopischen Nachweises in saurer Milch kann man auch einfach nach der oben (p. 130) angegebenen Methode (Extrahierung des Trockenpräparates mit Äther und Färbung mit Methylenblau) vorgehen.

Der beschriebene Milchsäurebacillus ist nicht die einzige Bakterienart, welche Milchzucker in Milchsäure umwandelt; es gibt sehr zahlreiche Arten, welche diese Eigenschaft haben.¹ Der genannte (Listersche) Milchsäurebacillus² ist aber diejenige Bakterienart, welche ganz gewöhnlich (vielleicht stets) die Ursache der spontanen Milchgerinnung ist.³

Es ist an dieser Stelle zu bemerken, dass die ersten systematischen Untersuchungen über die bakterielle Ursache der spontanen Milchgerinnung 1884 von Hueppe⁴ veröffentlicht worden sind. Hueppe hat einen Bacillus als Erreger beschrieben („Bacillus acidi lactici“), der sich nach der Beschreibung nicht unwesentlich von dem oben geschilderten Bacillus unterscheidet: Hueppe gibt nämlich an, dass er Sporen bildet und auf freien Sauerstoff angewiesen ist. Was hier die Frage der „Sporenbildung“ angeht, so haben sich manche diesbezügliche Angaben, die sich in der bakteriologischen Literatur der damaligen Zeit finden, in der Zukunft nicht bestätigt⁵; und auch in den Methoden zur Bestimmung des Sauerstoffbedürfnisses einer vorliegenden Bakterienart bzw. ihres Verhaltens zum freien Sauerstoff sind später Fortschritte gemacht worden. Es darf deshalb dahin gestellt bleiben, ob Hueppe seinerzeit die oben (p. 835 ff.) beschriebene, heute allgemein

¹ Vergl. oben p. 78; eine Aufzählung der Mikrokokken, von denen in der Literatur angegeben ist, dass sie Milchsäure bilden, hat Hashimoto (Hyg. Rundschau. 1901. p. 822 ff.) geliefert.

² Oben (p. 580, 835) wurde bereits gesagt, dass Lister den genannten Bacillus als „Bacterium lactis“ bezeichnet hat; K. B. Lehmann und Neumann (Atlas und Grundriss d. Bakteriologie. 2. Aufl. München. 1899. Teil II. p. 209) nennen ihn „Bacterium Güntheri“; Leichmann (cf. weiter unten im Text) gibt ihm den Namen „Bacterium lactis acidi“; Kozai (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 352, 372) nennt ihn „Bacillus acidi paralactici“.

³ Auch bei der Milchsäuregärung, die sich beim Einsäuern der Gurken entwickelt, scheint dieser Bacillus die Hauptrolle zu spielen (vergl. Aderhold. Or.-Ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 513).

⁴ Hueppe. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 309 ff.; Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 778.

⁵ Von dem Typhusbacillus z. B. wurde ursprünglich behauptet, er bilde Sporen (cf. oben p. 520), ebenso von dem Rotzbacillus (cf. p. 515), u. s. w.

als Erreger der spontanen Milchgerinnung anerkannte Bakterienart vor sich gehabt hat.¹

Leichmann² hat (1896) darauf aufmerksam gemacht, dass in Milch, welche bei 50° C. gehalten wird, spontane Milchsäuregärung eintritt, und dass dieselbe durch eine bestimmte Stäbchenart veranlasst wird (von Leichmann „*Bacillus lactis acidi*“ genannt), welche bei der Kultivierung in steriler Milch linksdrehende Milchsäure bildet. Diese Stäbchenart ist von dem oben beschriebenen *Bacillus* (den Leichmann³ „*Bacterium lactis acidi*“ nennt) verschieden. Bei dem „*Bacillus lact. ac.*“ soll neben der Säuerung der Milch Gasbildung eintreten, während — wie oben angegeben — bei dem gemeinen Milchsäurebacillus Gasbildung nicht beobachtet wird.

Nach Effront⁴ spielt auch in der Praxis der Brennerei eine Milchsäuregärung eine Rolle, welche dadurch in der Maische eingeleitet wird, dass dieselbe (vor dem Hefezusatz) einer Temperatur von c. 50° C. ausgesetzt wird. (Die hier zunächst gebildete Milchsäure soll bei den weiteren Manipulationen die Entwicklung von Buttersäuregärungserregern zurückhalten.)

12. Die Bakterien der Buttersäuregärung.

Es gibt eine grosse Reihe von Bakterienarten, welche die Eigenschaft haben, aus Kohlehydraten Buttersäure zu bilden.⁵ Bereits 1861 wurde von Pasteur⁶ ein (anaerobes) Buttersäureferment beschrieben. Genauer studiert sind weiterhin eine Reihe hierhergehöriger Bakterienarten, von denen einige in Folgendem kurz erwähnt seien:

Der *Bacillus butyricus* Prazmowsky (*Clostridium butyri-*

¹ Die vorstehenden Überlegungen sind es gewesen, welche H. Thierfelder und mich in unserer ersten Studie über die Ursache der spontanen Milchgerinnung — namentlich in Anbetracht der notorischen Konstanz des Erregers der spontanen Milchgerinnung — dazu führten, den von uns studierten *Bacillus* als mit dem Hueppeschen *Bacillus* sehr wahrscheinlich identisch hinzustellen.

² Leichmann. Centr. f. Bakt. II. Bd. 2. 1896. p. 283.

³ Leichmann. Ebenda. p. 777ff.

⁴ Effront. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1896. p. 524ff.

⁵ Vergl. hierüber, auch die zusammenfassende Übersicht von Baier (Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 17ff.).

⁶ Pasteur. Citat siehe oben p. 214, Anm. 2.

cum¹. *Bacillus amylobacter*) findet sich in ausserordentlicher Verbreitung in der Natur. Er stellt grosse Stäbchen von etwa $1\ \mu$ Breite und wechselnder Länge dar, die öfters Ketten bilden. Der *Bacillus* ist lebhaft eigenbeweglich. Er bildet Sporen, die meist mittelständig sind, und während deren Bildung das Stäbchen in der Mitte anschwillt, so dass eine Spindelform, eine *Clostridium*-form (cf. p. 20) entsteht. Die Sporen können aber auch am Ende des Stäbchens auftreten. Die Sporen sind $1\ \mu$ breit und 2—2,5 μ lang. Wenn die (frei gewordene) Spore auskeimt, so geschieht das so, dass aus einem endständigen Riss der Sporenmembran das Keimstäbchen hervortritt; die Sporenmembran sitzt dann weiterhin dem jungen *Bacillus* wie eine Kappe auf. Der *Bacillus* wächst nur bei Sauerstoffabschluss. In Lösungen von Stärke, Dextrin, Zucker, milchsauren Salzen bildet er grosse Mengen von Buttersäure unter gleichzeitiger Entwicklung von Kohlensäure und Wasserstoff. Dieselbe Gärthätigkeit entfaltet der *Bacillus* in alter Milch, deren Milchzucker aber zunächst durch Milchsäuregärung in Milchsäure übergeführt sein muss. Auch geronnenes Kasein vermag der *Bacillus* langsam zu lösen. Unter gewissen Umständen, namentlich bei der Kultivierung des *Bacillus* auf stärkehaltigem Nährboden, zeigt sein Protoplasma Granulose-Gehalt. Mit wässriger Jodlösung färbt sich das Protoplasma hier ganz oder teilweise tiefindigoblau bis schwarzviolett (cf. p. 11). Davon hat der *Bacillus* den Namen „*Bac. amylobacter*“ erhalten.

Beijerinck² hat (1893) diese Art und ähnliche andere zu einer neuen Gattung „*Granulobacter*“ vereinigt, von der er folgende Definition gibt: Obligat oder „temporär“ (cf. oben p. 31) anaërobe Gärungsbakterien, welche bei vollständiger Anaërobiose sich teilweise oder ganz mit Granulose anfüllen und dann *Clostridium*-form annehmen. (Bei Gegenwart von Sauerstoffspuren entstehen schnell bewegliche Stäbchen, welche mit Jod gelb werden.) In den *Clostridien* entstehen resistente Sporen. Unter den Gärungsprodukten findet sich immer Kohlensäure, gewöhnlich auch Wasserstoff, während Methan vollständig fehlt.

Der *Bacillus butyricus* Hueppe wurde von Hueppe³

¹ Nach Gruber (Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. p. 370) verbergen sich unter der Bezeichnung „*Clostridium butyricum*“ mehrere Arten.

² Beijerinck. cf. Centr. f. Bakt. Bd. 15. p. 172.

³ Hueppe. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 353; Deutsche med. Wochenschr. 1884. p. 796.

(1884) aus Milch isoliert. Derselbe bildet grosse, schlanke, häufig zu zweien verbundene Stäbchen, welche in Gegenwart von Sauerstoff auf den gemeinen Nährböden (bei Zimmer- sowohl wie bei Brüttemperatur) gedeihen und mittelständige Sporen bilden. Die Gelatine wird schnell verflüssigt. Auf der Agaroberfläche bildet der *Bacillus* feuchte, gelbliche Überzüge. In sterilisierter Milch veranlasst der *Bacillus* (am besten bei Brüttemperatur) zunächst labähnliche Gerinnung des Kaseins, ohne dass dabei die amphotere Reaktion der Milch geändert wird. Dann wird das ausgefällte Kasein wieder gelöst und in Pepton und einige weitere Spaltungsprodukte übergeführt; unter diesen tritt Ammoniak auf. Zugleich macht sich ein bitterer Geschmack bemerkbar. Aus milchsauren Salzen bildet der *Bacillus* Buttersäure.

Der *Bacillus butyricus* Botkin wurde (1892) von S. Botkin¹ aus Milch, Wasser, Erde, Staub isoliert und genauer studiert. Es handelt sich um einen streng anaëroben, dem von Prazmowsky beschriebenen *Bacillus butyricus* nahestehenden, grossen, sporenbildenden *Bacillus*, der nach Flügge² „geradezu allverbreitet“³ ist. Er findet sich in fast jeder Milch, sobald man grössere Portionen in Untersuchung nimmt⁴, in fast jedem Brunnenwasser, in der Erde, im Staub, stets in den Fäces (auch in solchen von nur wenige Tage alten, nur mit Frauenmilch genährten Säuglingen). Vergl. auch oben p. 833.

In den letzten Jahren haben sich namentlich Schattenfroh und Grassberger mit dem systematischen Studium der Buttersäuregärung beschäftigt.⁵ Sie haben eine Reihe von Gruppen von Buttersäuregärungserregern aufgestellt. Die verbreitetste Gruppe ist die des „unbeweglichen Buttersäurebacillus“ (*Granulobacillus*

¹ Botkin. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 11. 1892. p. 421 ff.

² Flügge. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 17. 1894. p. 289.

³ Hiergegen haben sich Schattenfroh und Grassberger (*Centr. f. Bakt.* II. Bd. 5. 1899. p. 210, 702) ausgesprochen.

⁴ Die Prüfung auf das Vorhandensein von Sporen des Botkinschen *Bacillus* erfolgt nach Flügge (l. c.) am besten durch Einsaat des zu untersuchenden Materiales in sterile Milch, dann Erhitzen der Milch 30 Minuten auf 100° C., darauf Einstellen der luftdicht verschlossenen Flasche in den auf 35 bis 37° C. geheizten Brütöfen. Binnen 24 Stunden ist die Milch, wenn Sporen des *Bacillus* in der Einsaat vorhanden waren, in voller Buttersäuregärung.

⁵ Schattenfroh und Grassberger. Siehe namentlich die Abhandlungen im Archiv f. Hygiene. Bd. 37. 1900, Bd. 42. 1902, Bd. 48. 1903.

saccharobutyricus immobilis liquefaciens). Es handelt sich um obligat anaërobe grosse Stäbchen, die sich nach der Gramschen Methode (cf. oben p. 171 ff.) färben, nur unter gewissen Bedingungen der Nährbodenzusammensetzung Sporen bilden; die Nährgelatine wird verflüssigt. In diese Gruppe hinein gehören nach den genannten Autoren auch der Rauschbrandbacillus (cf. oben p. 435) sowie der Gasphlegmonebacillus (cf. p. 439). Auch der Bacillus des malignen Ödems ist ein Buttersäurebildner (cf. oben p. 430); er gehört aber einer anderen Gruppe an. Neben diesen beiden Gruppen haben Schattenfroh und Grassberger noch zwei weitere Gruppen aufgestellt: die des anaëroben beweglichen Buttersäurebacillus (*Granulobacillus saccharobutyricus mobilis non liquefaciens*) und die fäulniserregender Buttersäurebacillen.

Eine tabellarische Aufstellung der Buttersäure bildenden Bakterienarten, geordnet nach den verschiedenen, dem Angriffe der Bakterien zugängigen Zuckerarten bzw. Kohlehydraten, findet man bei Emmerling.¹ Vergl. auch das nächste Kapitel.

13. Die Bakterien der Cellulosegärung.

In dem Schlamm am Grunde von Wassergräben, Teichen etc. findet u. a. eine Zersetzung der dort befindlichen pflanzlichen Überreste statt; hierbei wird Gas gebildet, welches z. B. beim Aufrühren des Schlammes in die Höhe steigt. Das Gas ist reich an Methan (Sumpfgas). Bei dieser Sumpfgasgärung handelt es sich um Zersetzung der Cellulose. Bringt man, wie es Hoppe-Seyler² zuerst tat, die letztere in der Form von Filtrierpapier mit Flussschlamm und Wasser zusammen und lässt die Mischung unter Luftabschluss, am besten bei etwas höherer Zimmertemperatur, stehen, so beobachtet man, dass die Substanz des Filtrierpapiers der Zersetzung anheimfällt: sie verschwindet allmählich unter Gasentwicklung.

Nach neueren Studien von Omeliansky³ hat man bei der Cellulosegärung zwei verschiedene Prozesse zu unterscheiden: die Wasserstoffgärung und die Methangärung. Der Erreger der Wasserstoffgärung ist ein streng anaërober, dünner Bacillus, der endständige Sporen bildet. Das bei der Gärung entstehende Gas

¹ O. Emmerling, Die Zersetzung stickstofffreier organischer Substanzen durch Bakterien. Braunschweig. 1902. p. 109 ff.

² Hoppe-Seyler. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 10. 1886.

³ Omeliansky. Centr. f. Bakt. II. Bd. 8. 1902. p. 193 ff.

besteht aus Wasserstoff und Kohlensäure in wechselndem Verhältnis; ausserdem werden Essigsäure und Buttersäure mit Beimengungen von Valeriansäure gebildet. Der Erreger der Methangärung ist ebenfalls ein anaërober, sporenbildender Bacillus; er ist etwas kleiner als der „Wasserstoffbacillus“. Das entwickelte Gas ist ein Gemisch von Methan und Kohlensäure; auch hier werden Essigsäure und Buttersäure gebildet. Beide Bacillenarten können also auch zu den Buttersäurebacillen (s. das vorige Kapitel) gestellt werden.

14. Bakterien der Essiggärung.

Der *Bacillus aceticus* (*Bacterium aceticum*, *Mycoderma aceti*, Essigpilz) hat das Vermögen, den Alkohol gegorener Getränke (in Gegenwart von freiem Sauerstoff) in Essigsäure zu verwandeln. Er bildet auf derartigen Flüssigkeiten, am besten bei etwa 33° C., oberflächliche Kahmhäute, während die Flüssigkeit selbst trübe und stark sauer wird. Die Bacillen stellen Kurzstäbchen dar, die gewöhnlich zu langen Ketten verbunden sind. Vergl. über die Bakterien der Essiggärung auch die zusammenfassende Arbeit von Hansen¹, ferner die Arbeiten von Henneberg², von Beijerinck³.

15. Milchkotbakterien.

Im normalen Darme des Säuglings hat Escherich⁴ (1885) zwei Bakterienarten konstant vorgefunden (obligate Milchkotbakterien). Die erste ist das *Bacterium lactis aërogenes*. Sie bewohnt die oberen Darmpartien; weiter nach unten im Darme wird diese Art immer seltener und macht der zweiten Art Platz, dem *Bacterium coli commune*.

Das *Bacterium lactis aërogenes* ist ein plumpes Kurzstäbchen von 0,5 μ Breite, welches Eigenbewegung nicht besitzt, nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) sich nicht färbt. Das Kulturverhalten ist ähnlich dem des Friedländerschen *Bac. pneumo-*

¹ Hansen. cf. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 31 ff.

² Henneberg. Centr. f. Bakt. II. Bd. 4. 1898. No. 1—4; ebenda p. 933 ff.

³ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 4. 1898. No. 6 (vergl. auch die Dissertation von Hoyer. 1898. — ref. ebenda. p. 867).

⁴ Escherich. Fortschr. d. Med. 1885. No. 16, 17.

niae¹, den wir oben (p. 751 ff.) betrachteten. Der Mikroorganismus ist fakultativ anaërob, wächst bei Zimmertemperatur sowohl wie bei Brütwärme, bei letzterer besser. Die Gelatine wird nicht verflüssigt; im Stich entwickelt sich eine „Nagelkultur“ (cf. oben p. 752). In Bouillon wird Indol nicht gebildet.² Auf Kartoffeln bilden sich weissgelbliche, rahmartig zerfliessende, von Gasblasen durchsetzte Kolonien. Der Milchzucker wird durch das genannte Bakterium vergoren zu Milchsäure und besonders Essigsäure (A. Baginsky); dabei bildet sich Kohlensäure, Wasserstoff und Methan. Milch wird unter Säurebildung schnell zur Gerinnung gebracht.

Wie das *Bacterium coli commune* (cf. oben p. 563 ff.), so kann auch das *Bacterium lactis aërogenes* als für den Menschen pathogener Mikroorganismus auftreten. Namentlich bei Cystitis, bei eitriger Meningitis ist es gelegentlich in den Krankheitsprodukten in Reinkultur gefunden worden. Was die Frage der Serodiagnostik betrifft (cf. oben p. 371 ff., 541 ff.), so wird bei dem *Bact. lactis aërog.* eine ähnliche Individualisierung des jeweils infizierenden Stammes beobachtet wie bei dem *Bact. coli* (Pfaundler). Vergl. hierüber oben p. 566. —

Das *Bacterium coli commune*, welches auch im Darm des Erwachsenen zu finden ist und auch bei Tieren vorkommt, haben wir oben (p. 559 ff.) ausführlich betrachtet.

Während die beiden vorgenannten Bakterienarten sich nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) nicht färben, finden sich in den normalen Stühlen mit Brustmilch ernährter Säuglinge daneben, und zwar in überwiegenden Mengen, auch Bacillen, die nach Gram gefärbt werden. An erster Stelle steht hier der zuerst (1900) von Tissier³ beschriebene anaërobe, an seinen Enden häufig wie gespalten aussehende „*Bacillus bifidus*“. Ferner sind hier nach Gram sich färbende Bacillen zu nennen, deren künstliche Reinkultur zuerst (in der Escherichschen Kinderklinik) Moro⁴ (1900) gelang, und zwar durch Benutzung sauer reagierender Nährböden („*Bacillus acidophilus*“). Der *Bacillus* ist ohne Eigenbewegung, fakultativ anaërob,

¹ Grimbert und Legros (Ann. de l'Inst. Pasteur. 1900. p. 479 ff.) sprechen sich geradezu für die Identität der beiden Mikroorganismen aus (vergl. auch oben p. 753).

² cf. Th. Smith. Journ. of exp. med. 1897. p. 546.

³ Tissier, 1900 (ref. Baumgartens Jahresber. 1901. p. 904). Siehe auch die Studien von Moro (Jahrb. f. Kinderhkl. Bd. 61. 1905. p. 687 ff.).

⁴ Moro. Wien. klin. Wochenschr. 1900. No. 5; Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 52. 1900.

wächst am besten bei Bluttemperatur. Auf zuckerhaltigen Nährböden wird Säure, aber kein Gas gebildet. Mit dem Studium dieser letzteren (für Versuchstiere nicht pathogenen) Bakterien haben sich weiter Finkelstein¹, Rodella², Cahn³, Cipollina⁴, Weiss⁵ beschäftigt. Die acidophilen Bakterien finden sich auch in Stühlen von Erwachsenen, ferner in Milch etc. — Auch thermophile Bakterien kommen im Säuglingsdarme (wie auch im Darne des Erwachsenen) vor.⁶

16. Die Bakterien der ammoniakalischen Harnstoffgärung.

Eine Anzahl Bakterienarten haben die Fähigkeit, Harnstoff in Ammoniumkarbonat umzuwandeln. Hierher gehören u. a. der *Micrococcus ureae* (Leube), der *Micrococcus ureae liquefaciens* (Flügge), der *Bacillus ureae* (Leube).⁷

Der *Micrococcus ureae* Leube ist ein Kokkus von 0,8—1,0 μ Durchmesser, der einzeln, zu zweien, in Tetraden oder Ketten auftritt, auf der Gelatine ohne Verflüssigung oberflächlich wächst.

Der *Micrococcus ureae liquefaciens* Flügge hat 1,25—2 μ Durchmesser, kommt vereinzelt oder in kleinen Ketten oder unregelmässigen Gruppen vor und verflüssigt die Gelatine langsam.

Der *Bacillus ureae* Leube bildet plumpe Stäbchen von 1 μ Dicke mit abgerundeten Enden, welche auf der Gelatine oberflächlich wachsen, ohne dieselbe zu verflüssigen.

Zum Behufe des Nachweises, ob eine bestimmte vorliegende Bakterienart die Fähigkeit besitzt Harnstoff zu spalten, oder nicht, empfiehlt Beijerinck⁸ eine Hefenwasserharnstoffgelatine.⁹ Auf diesem Nährboden nämlich erzeugen harnstoffspaltende Bakterien einen auf der Oberfläche des Nährbodens sich abscheidenden amorphen Niederschlag, der nach Beijerinck aus Calciumkarbonat und Calciumphosphat besteht und schöne Newtonsche Farbenringe gibt („Iriserscheinung“).

¹ Finkelstein. Deutsche med. Wochenschr. 1900. p. 263 ff.

² Rodella. Centr. f. Bakt. I. Bd. 29. 1901. p. 717 ff.

³ Cahn. Ebenda. Bd. 30. 1901. p. 721 ff.

⁴ Cipollina. Ebenda. I. Or. Bd. 32. 1902. p. 576 ff.

⁵ H. Weiss. cf. oben p. 569, Anm. 2.

⁶ Vergl. oben p. 569, Anm. 1; p. 825, 826.

⁷ cf. Flügge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. 1886. p. 169 und 314.

⁸ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 7. 1901. p. 39. — Die Arbeit orientiert überhaupt über das Gebiet der harnstoffzersetzenden Bakterien.

⁹ 20 g Presshefe werden mit 100 ccm Wasser gekocht. Daraus wird dann eine Gelatine hergestellt, die einen Zusatz von 2 bis 3% Harnstoff erhält.

17. Bakterien der Mundhöhle.

Um die Erforschung der in der Mundhöhle des Menschen vorkommenden Bakterien hat sich besonders W. D. Miller¹ verdient gemacht. Stets, in jeder Mundhöhle, zu finden sind folgende Bakterien („eigentliche Mundpilze“): *Leptothrix innominata*, *Bacillus maximus buccalis*, *Leptothrix maxima buccalis*, *Jodococcus vaginatus*, *Spirillum sputigenum*, *Spirochaete dentium* (*denticola*). Sämtlich haben sie sich bisher den Versuchen, sie künstlich zu züchten, widersetzt.

*Leptothrix innominata*² findet sich in dem weichen, weissen Material, welches den Belag der Zähne bildet. Sie kommt konstant in jeder Mundhöhle vor, jedoch in der einen in grösserer, in der anderen in geringerer Menge. Sie bildet Fäden von sehr verschiedener Länge, 0,5—0,8 μ breit, gewunden und verschlungen, bewegungslos, ungliedert; die Fäden zeigen gewöhnlich einen unregelmässigen Verlauf und sehen häufig aus, als ob sie schlecht ernährt oder abgestorben wären. Mit Jodjodkaliumlösung färben sich die Fäden gelb.

Bacillus maximus buccalis erscheint in Büscheln parallel laufender, 1—1,3 μ breiter Fäden, welche sich mit Jodjodkaliumlösung blauviolett färben (cf. p. 11: Granulosereaktion).

Leptothrix maxima buccalis hat in der Form und Anordnung die grösste Ähnlichkeit mit dem *Bacillus maximus buccalis*, färbt sich aber mit Jodlösung gelb.

Jodococcus vaginatus kommt in Ketten von 4—10 Zellen vor, welche in einer Scheide stecken. Die Verbände haben eine Dicke

¹ W. D. Miller. Siehe das Hauptwerk des Autors: Die Mikroorganismen der Mundhöhle. Leipzig. G. Thieme. 2. Aufl. 1892. — Bezüglich speciell der pathogenen Mundbakterien vergl. oben p. 318/19, p. 731, ferner p. 745, namentlich auch Anm. 10 dort.

² Diese Bezeichnung wurde durch Miller (l. c. p. 60) eingeführt. Früher nämlich verstand man unter dem (1847 von Robin geschaffenen) Namen „*Leptothrix buccalis*“ alles Mögliche, was von Bakterien in der Mundhöhle vorkommt. Um dieser Verwirrung entgegenzutreten, schlug Miller „für diejenigen in Fadenform auftretenden Mundbakterien, deren Biologie zu wenig erforscht ist, um ihre Beziehung zu anderen Mundbakterien zu präzisieren oder um eine gesonderte, durch bestimmte Charaktermerkmale gekennzeichnete Bakteriengruppe zu bilden“, den provisorischen Namen „*Leptothrix innominata*“ vor.

von $0,75 \mu$. Die eigentlichen Zellen färben sich mit Jodlösung blauviolett, die Scheide nimmt dabei schwach gelbe Färbung an.

Spirillum sputigenum bildet kommaförmige, lebhaft bewegliche Stäbchen, welche auch zu zweien zusammengelagert sind und dann S-Formen bilden. Ein Photogramm dieses Mikroorganismus findet man auf Taf. XII, Fig. 69.

Spirochaete dentium (Sp. denticola, Zahnspirochaete) findet sich, wie die vorige Art, unter dem Zahnfleischrande; sie bildet $8-25 \mu$ lange Schrauben (cf. Taf. I, Fig. 1, ferner den Rand der Figur 69 auf Taf. XII). Sie hat zugespitzte Enden; dies hat sie mit der *Recurrentespirochaete* (p. 774) gemein, und beide unterscheiden sich dadurch von anderen Spirillen (R. Koch).

In dem Zahnbelage eines an *Pyorrhoea alveolaris* leidenden Hundes fand Miller einen Spaltpilz von riesigen Dimensionen: *Leptothrix gigantea*. Derselbe liess sich, wie die bisher genannten Arten, künstlich nicht züchten.

Die künstliche Reinzüchtung gelang Miller unter Anderem bei folgenden Mundbakterien: *Jodococcus magnus* (grosse Kokken, die sich mit Jodjodkaliumlösung blauviolett färben), *Jodococcus parvus* (kleine Kokken, die ebenfalls die Granulosereaktion geben), ferner bei einem Kokkus, der mit Jod schön rosarot wird.

Ausser den genannten gibt es eine grosse Anzahl von im Munde gelegentlich zu findenden Arten, deren Reinzüchtung gelungen ist, die aber mit wenigen Ausnahmen noch nicht ausführlicher studiert worden sind.

Was das Vorkommen von pathogenen Bakterien in der Mundhöhle angeht, so sei auf p. 846, Anm. 1, verwiesen. Bezüglich in der Mundhöhle anzutreffender anaërober pathogener Arten hat jüngst Rodella¹ eine Studie geliefert.

Über die Zahnkaries sowie die Bakterio-Pathologie der Zahnpulpa siehe oben p. 318/19.

18. Der Bacillus der blauen Milch.

Der Bacillus der blauen Milch (*Bacillus cyanogenus*, *Bacterium syncyanum*) ist die Ursache des häufiger zu beobachtenden

¹ Rodella. Arch. f. Hyg. Bd. 53. 1905. p. 340 ff.

spontanen Blauwerdens der Milch. Zuerst von Fuchs¹ (1841) wurde die Ursache dieses Blauwerdens Bakterien zugeschrieben; später wurde der veranlassende Bacillus besonders von Neelsen² und von Hueppe³, ferner von Scholl⁴, von Heim⁵ und von Gessard⁶ genauer studiert.

Der *Bacillus cyanogenus* ist ein kleines, etwa 0,4 μ dickes, schlankes Stäbchen, welches häufig zu zweien gruppiert auftritt und lebhaftige Eigenbewegung besitzt. Die letztere wird nach der Ermittlung von Loeffler⁷ bedingt durch zahlreiche Geisseln, die wie beim Typhusbacillus (cf. p. 519) den Seitenwandungen des Individuums angeheftet sind. Die Frage, ob der Bacillus Sporen bildet, war von Hueppe in positivem Sinne entschieden worden; nach späteren Untersuchungen jedoch (Scholl⁸) muss die Frage als eine noch offene angesehen werden.

Der Bacillus gedeiht auf den gewöhnlichen Nährböden, am besten bei Zimmertemperatur, und bildet, am besten auf leicht sauren Nährböden, ein schönes blaues Pigment. Bei Brüttemperatur wächst der Bacillus langsamer als bei Zimmertemperatur; hier bleibt die Pigmentbildung aus (Heim).

Auf der Gelatine ist das Wachstum vorzugsweise ein oberflächliches (der Bacillus ist aërob). Es bildet sich in der Stichkultur ein schmutzig-weissgrauer Belag auf der Oberfläche, während die Gelatine selbst, besonders um die oberen Teile des Impfstiches herum, eine mehr und mehr dunkel werdende, bläulich-violette bis braune Färbung annimmt. Je alkalischer die Gelatine ist, desto brauner wird die Färbung.

In sterile Milch eingimpft bewirkt der Bacillus weder Gärung noch Säuerung; sondern die Milch wird schwach alkalisch und färbt sich zugleich schiefergrau. Durch Säurezusatz geht dieses Grau in intensives Blau über. Impft man den Bacillus in rohe Milch, so kommt a priori (in Folge der durch die Milchsäurebakterien hervorgerufenen Säuerung der Milch) Blaufärbung zu Stande.

¹ Fuchs. Gurlts und Hertwigs Mag. f. d. ges. Tierheilk. Bd. 7. 2 (citirt nach Flügge).

² Neelsen. F. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 3. 1880.

³ Hueppe. Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 2. 1884. p. 355 ff.

⁴ Scholl. Fortschr. d. Med. 1889. p. 801 ff.

⁵ Heim. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 5. — cf. Centr. f. Bakt. Bd. 8. 1890. p. 46.

⁶ Gessard. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1891. No. 12.

⁷ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 7. 1890. p. 636.

⁸ Scholl. l. c. p. 814.

Auf der Oberfläche von (zuckerfreiem) Agar bildet der Bacillus einen schmutziggrauen Belag; der Nährboden selbst färbt sich in ähnlicher Weise, wie dies die Gelatine tut. Auf Kartoffeln bildet sich ein dicker, schmieriger Belag, in dessen Umgebung sich die Kartoffel schwarzblau färbt.

Sehr schön gedeiht der Bacillus auf traubenzuckerhaltigen Nährböden (Traubenzucker-Agar, Traubenzucker-Gelatine etc.); er bildet hier prachtvoll blauen Farbstoff. In steriler Milch, der 2 % Traubenzucker zugesetzt sind, zeigt sich dieselbe Erscheinung. Nach Gessard¹ wird aus dem Traubenzucker durch den Bacillus Milchsäure gebildet. Milchezucker dagegen wird durch den Bacillus nicht angegriffen.

19. Bacillus violaceus.

Der Bacillus violaceus² (violetter Bacillus aus Wasser)³ wird häufig in Fluss- und Leitungswasser (Spree, Themse) angetroffen.

Er ist ein kleines, schlankes, lebhaft eigenbewegliches Stäbchen, welches einzeln, aber auch zu längeren Fäden verbunden, vorkommt. Der Bacillus gedeiht auf den gewöhnlichen Nährböden und bildet, am schönsten auf Agar und auf Kartoffeln, einen intensiv dunkel-schwarzvioletten Farbstoff. Die Gelatine wird verflüssigt. Auf Kartoffeln ist das Wachstum ein langsames.

20. Bacillus ruber Indicus.

Der Bacillus Indicus (Bacillus ruber Indicus) wurde von R. Koch in Indien aus dem Mageninhalt eines Affen isoliert.

Er stellt einen sehr kleinen, eigenbeweglichen Bacillus dar, welcher bei Sauerstoffanwesenheit auf den gewöhnlichen Nährböden wächst und dabei einen ziegelroten Farbstoff produziert. Die Gelatine wird energisch verflüssigt. Das Temperaturoptimum liegt bei etwa 35 ° C. Die Farbstoffbildung aber findet besser bei niedrigeren Temperaturen statt. Auf Agar sieht die Kultur zunächst weiss aus, färbt sich aber bald rot. Auf Kartoffeln bilden

¹ Gessard. l. c. p. 745.

² cf. Plagge und Proskauer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887. p. 463, 464; G. C. und P. F. Frankland. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 6. 1889. p. 394.

³ Ein Verzeichnis der überhaupt beschriebenen Wasserbakterien, die einen (blauen oder) violetten Farbstoff producieren, findet sich bei Voges (Centr. f. Bakt. Bd. 14. 1893. No. 10).

sich ziegelrote Auflagerungen, die, mit Ammoniak betupft, dunkelrot, nach Essigsäurezusatz aber wieder ziegelrot werden (Eisenberg¹). Der Bacillus bildet giftige Stoffwechselprodukte.

21. *Bacillus prodigiosus*.

Der *Bacillus prodigiosus* (*Micrococcus prodigiosus*, *Monas prodigiosa* Ehrenberg) findet sich (selten) in der Luft und ist schon frühzeitig aufgefallen durch die intensiv blutrote Färbung, welche er manchen Kultursubstraten verleiht (blutende Hostie, blutendes Wunder).² Über die Geschichte seines Auftretens siehe die Studie von Scheurlen.³

Der Bacillus stellt ein sehr kleines, in jungen Kulturen deutlich eigenbewegliches Kurzstäbchen dar (siehe Taf. II, Fig. 10), welches an den Längsseiten 2—4 Geisseln trägt (Scheurlen⁴), bei Zimmertemperatur sowohl wie bei Brüttemperatur auf den gewöhnlichen Nährböden wächst und bei Zimmertemperatur einen mehr oder weniger intensiv roten Farbstoff⁵ produziert. Bei Brüttemperatur wächst der Bacillus farblos, in weissen Kulturen (Schottelius⁶). Der Bacillus ist fakultativ anaërob; unter Sauerstoffabschluss gezüchtet wächst er farblos.⁷ Hand in Hand mit der Farbstoffproduktion geht die Produktion von Trimethylamin (Geruch nach Heringslake; cf. p. 37). Am schönsten wird der Farbstoff auf Kartoffeln gebildet; hier ist er tiefblutrot; auf Agar spielt der Farbstoff mehr in das

¹ Eisenberg, Bakteriologische Diagnostik. 3. Aufl. 1891. p. 79.

² Am häufigsten ist spontan auftretende Infektion von Backwaren beobachtet. Über spontane Infektion von Fleisch vergl. Hewlett (Transact. of the Jenner Inst. of prevent. med. 2. series. London. 1899. p. 239).

³ Scheurlen. Arch. f. Hyg. Bd. 26. 1896. p. 1 ff.

⁴ Scheurlen. l. c. p. 19.

⁵ Nach Kuntze (Zeitschr. f. Hyg. Bd. 34. 1900. p. 181; vergl. auch Noesske. Arch. f. klin. Chir. Bd. 61. 1900) ist, wie bei dem *Bac. pyocyaneus* (cf. oben p. 634, Anm. 2), so auch bei dem *Bac. prodigiosus* die Farbstoffbildung an die Gegenwart von Magnesium und Schwefel im Nährboden geknüpft. — Über das chemische Verhalten des Farbstoffes orientiert die aus dem Laboratorium von K. B. Lehmann stammende Dissertation von Kraft (Würzburg. 1902); vergl. auch Lehmann und Neumann, Grundriss d. Bakteriologie. 3. Aufl. München. 1904. p. 304.

⁶ Schottelius, Biologische Untersuchungen über den *Micrococcus prodigiosus*. Leipzig. 1887. (Sonderabdruck aus: Festschrift für Albert v. Kölliker.)

⁷ Vergl. auch Scheurlen. l. c. p. 22.

Karmoisinrot hinüber. Der auf Kartoffeln gebildete blutrote Farbstoff wird, mit Essigsäure betupft, heller, bläulichrot; nach Ammoniakzusatz bildet sich wieder das ursprüngliche Dunkelrot (Eisenberg¹).

Der Farbstoff des *Bacillus prodigiosus* besteht aus kleineren und grösseren Pigmentkörnchen, welche nicht innerhalb, sondern ausserhalb der Bakterienzellen liegen. Um sich von dieser Tatsache zu überzeugen, verfährt man folgendermassen: Man stellt sich zunächst (z. B. von einer Kartoffelkultur) mit Hilfe von etwas Wasser einen hängenden Tropfen in der gewöhnlichen Weise her. Man stellt das Präparat in der gewöhnlichen Weise mit Immersionssystem und enger Blende ein (cf. p. 105) und sieht nun die Bakterienzellen (Strukturbild). Öffnet man jetzt den Kondensor völlig, so verschwindet das Bild der Bakterienzellen fast vollständig, und nun sieht man die dunkelschwarzroten Pigmentkörnchen (Farbenbild).

Die Gelatine wird durch den *Bacillus prodigiosus* energisch verflüssigt. Nach Kiskalt² wächst der *Bacillus* auf Blutserum bei Brüttemperatur (37° C.) nicht, wohl aber bei Zimmertemperatur (22° C.). Nach Gorini³ wird Milch durch den *Bacillus* unter Säuerung und Bildung eines Labenzym zur Gerinnung gebracht.

Über pathogene Wirkungen des *Bacillus prodigiosus* bei Versuchstieren ist bereits oben (p. 655) gesprochen worden. Bei Fröschen sah H. Marx⁴ nach Einspritzung der Kultur in die Oberschenkelmuskulatur tödliche Zellgewebsentzündung sich entwickeln. Über giftige Zellinhaltsbestandteile des *Bacillus prodigiosus* hat Bertarelli⁵ berichtet.

Der *Bacillus prodigiosus* ist in Anbetracht seines verhältnismässig seltenen Vorkommens, der charakteristischen Färbung seiner Kolonien und seiner Ungefährlichkeit für den menschlichen Organismus häufig als Testmaterial bei solchen Untersuchungen benutzt worden, bei denen es sich darum handelt, die Verbreitungsbedingungen für Bakterien in einem gegebenen Falle der Praxis kennen zu lernen. So sahen wir bereits (oben p. 265), dass man ihn benutzt hat, um festzustellen, unter welchen Bedingungen sich in Flüssigkeiten befindliche Bakterien aus dem flüssigen Substrat in die Luft zu erheben vermögen und

¹ Eisenberg, Bakteriologische Diagnostik. 3. Aufl. 1891. p. 85.

² Kiskalt. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 47. 1904. p. 257.

³ Gorini. Hyg. Rundschau. 1893. p. 381.

⁴ H. Marx. 1901. — ref. Centr. f. Bakt. Bd. 30. p. 118.

⁵ Bertarelli. Arch. p. l. scienze med. vol. 27. 1903. — Über die giftigen Wirkungen der Kulturen auf Versuchstiere siehe auch die Studie des Autors im Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 193 ff.

welche Luftströmungen erforderlich sind, um sie dort weiter zu tragen. Ferner verwendet man den *Bacillus prodigiosus* häufig zur Prüfung der filtrierenden Fähigkeit eines bestimmten Bodenmaterials, eines bestimmten Terrains; es kommt dies z. B. dann in Frage, wenn man ermitteln will, ob das zwischen einem Brunnen und dem in einiger Entfernung vorüberfliessenden Bach liegende Bodenmaterial fähig ist, die in dem Bachwasser vorhandenen Bakterien (unter denen eventuell auch pathogene sein können) sicher von dem Wasser des Brunnens fernzuhalten; die Versuchsanordnung könnte hier z. B. so getroffen werden, dass dem Wasser des (unterhalb gestauten) Baches in zweckentsprechender Weise eine Massenkultur des *Bacillus prodigiosus* (Kulturaufschwemmung) zugesetzt und der Brunnen gleichzeitig abgepumpt wird; eine grössere Reihe von Proben seines Wassers würde dann zu entnehmen und die letzteren auf die Anwesenheit des *Bac. prodigiosus* zu untersuchen sein. Bei ähnlichen Versuchen haben Abba, Orlandi und Rondelli¹ festgestellt, dass der *Bacillus prodigiosus*, künstlich in den Boden eingebracht, sich dort mehrere Monate, ja vielleicht jahrelang, lebensfähig erhalten kann.

Beijerinck² nimmt mehrere Varietäten des *Bacillus prodigiosus* an, welche sich bezüglich des Vermögens, Gelatine zu verflüssigen und Zucker zu vergären, von einander unterscheiden sollen.

In der Natur kommen eine Reihe von Bakterienarten vor, welche in ihren biologischen Eigenschaften dem *Bacillus prodigiosus* mehr oder weniger nahe stehen. Über die Eigenschaften der rotes Pigment bildenden Bakterien sei im Übrigen u. a. auf die Studien von Hefferan³, von Fortineau⁴ verwiesen.

22. *Micrococcus agilis*.

Im Jahre 1889 wurde von Ali-Cohen⁵ aus Trinkwasser ein Mikrokokkus („*Micrococcus agilis*“) reingezüchtet, dem — im

¹ Abba, Orlandi und Rondelli. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 31. 1899. p. 80.

² Beijerinck. 1900. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 7. p. 363.

³ Mary Hefferan. Centr. f. Bakt. II. Bd. 11. 1903. p. 311 ff.; dort p. 536 ff. sorgfältige Bibliographie.

⁴ Fortineau, L'Erythrobaillus pyosepticus et les bactéries rouges. Paris. 1904.

⁵ Ali-Cohen. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 33.

Gegensatz zu allen bis dahin bekannt gewordenen Kokkenarten — die Eigenschaft der Eigenbeweglichkeit („agilis“) zukam (cf. p. 15).

Der *Micrococcus agilis* kommt fast immer als Diplokokkus, seltener in kurzen Kettenverbänden, bisweilen in Tetradenform zur Beobachtung. Der Durchmesser des Kokkus beträgt 1 μ . Der Kokkus hat lebhaftere Eigenbewegung, welche vermittelt wird durch sehr lange, ausserordentlich feine Geisseln, die gewöhnlich in der Einzahl vorhanden sind, aber auch zu mehreren an einem Individuum angebracht vorkommen (Loeffler¹).

Der *Micrococcus agilis* lässt sich auf den gewöhnlichen Nährböden leicht züchten; er wächst bei Zimmertemperatur, nicht aber bei Brüttemperatur. Auf allen Substraten (Gelatine, Agar, Kartoffel etc.) wird ein rosenrotes Pigment gebildet. Die Gelatine wird langsam verflüssigt. Nach der Gramschen Methode (p. 171 ff.) färbt sich der Kokkus.

Eine weitere eigenbewegliche Mikrokokkenart („*Micrococcus agilis citreus*“) hat Menge² beschrieben. Loeffler³ hat ebenfalls gelegentlich einen eigenbeweglichen Mikrokokkus gefunden, kultiviert und kurz beschrieben. Catterina⁴ beobachtete eine Kaninchensepticaemie, welche durch Infektion mit einem eigenbeweglichen Mikrokokkus („*Micrococcus agilis albus*“) bedingt war. Derselbe rief auch bei Meerschweinchen und Mäusen Septicaemie hervor.

23. Sarcine-Arten.

In der Luft kommen ganz gewöhnlich Sarcinekeime (cf. oben p. 13, 269) vor, die sich gelegentlich auf unseren Nährböden, Gelatineplatten, Kartoffeln etc., niederlassen und dort zur Entstehung von Kolonien Veranlassung geben, die (meist) durch ihre Färbung auffallen.

Die häufigsten sind — nach meiner Beobachtung — eine (die Gelatine sehr schnell verflüssigende) citronengelbe Sarcine, ferner eine weisse (langsam verflüssigende); ferner beobachtete ich öfters eine gelbgrüne Sarcine (ohne jedes Verflüssigungsvermögen); seltener kommt eine orange Sarcine vor, die ausserordentlich lang-

¹ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 219; Bd. 7. 1890. p. 634, 637.

² Menge. Centr. f. Bakt. Bd. 12. 1892. No. 2/3.

³ Loeffler. Ebenda. Bd. 7. 1890. p. 637.

⁴ Catterina. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 34. 1903. p. 108 ff.

sam wächst und die Gelatine nicht verflüssigt. Dies dürften wohl die hauptsächlichsten der in der Luft gewöhnlich vorkommenden Sarcine-Arten sein.¹ Ein Photogramm der gelbgrünen Sarcine findet man auf Taf. I, Fig. 5.

Monographische Beschreibungen der zu dem Genus *Sarcina* gerechneten Arten haben Th. Gruber² sowie Stubenrath³ gegeben.

Was die (1842 von Goodsir entdeckte) „*Sarcina ventriculi*“ (Magensarcine) angeht, so wird dieselbe im Mageninhalt von Menschen und Tieren, und namentlich im Erbrochenen gefunden: am häufigsten ist sie in den Fällen beobachtet, wo intensive, durch Stauung des Mageninhaltes begünstigte Gärungsprocesse vorliegen. Die „*Sarcina ventriculi*“ stellt nach den Beschreibungen⁴ farblose oder gelbbraunliche, rundliche oder leicht ovale Zellen von durchschnittlich $2,5 \mu$ Grösse dar, die zu je 8 zu kleinen, an den Ecken abgerundeten Würfeln verbunden und dann zu grösseren Paketen zusammengelagert sind. — Nach neueren Untersuchungen⁵ scheint es, als ob die „*Sarcina ventriculi*“ keine bestimmte Species ist, sondern von jeder der in der Aussenwelt verbreiteten Arten repräsentiert werden kann.

Während die meisten Sarcinearten, und speciell auch die oben genannten, keine Eigenbewegung zeigen, so sind andererseits von einer Reihe von Autoren auch eigenbewegliche Sarcinearten beobachtet und beschrieben worden. Die erste derartige Mitteilung stammt von Hauser⁶ („*Sarcina pulmonum*“); dann haben Maurea⁷

¹ Hierzu möchte ich bemerken, dass sicher nicht Alles, was in Lehrbüchern unter dem Namen „Sarcine“ beschrieben ist, wirklich hierher gehört. Man darf nicht jeden Mikrokoccus, bei dem man gelegentlich (oder auch häufiger) Anhäufungen zu je vier Zellen sieht, als „Sarcine“ bezeichnen. Nur das würde ich als „Sarcine“ gelten lassen, was die typische, oben (p. 13) beschriebene und auf Taf. I, Fig. 5, abgebildete Paketform aufweist.

² Th. Gruber. Arb. a. d. bakt. Inst. d. techn. Hochschule zu Karlsruhe. Bd. 1. 1895. p. 239. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. p. 588.

³ Stubenrath, Das Genus *Sarcina* etc. Habilitationsschr. München. 1897.

⁴ Flügge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. Leipzig. Vogel. 1886. p. 180.

⁵ cf. Flügge, Die Mikroorganismen. 3. Aufl. Leipzig. 1896. Bd. 2. p. 184. (Bearbeitung von Frosch und Kolle.)

⁶ G. Hauser. Citirt nach Stubenrath, l. c. p. 86. Es handelt sich hier um dieselbe Sarcineart, von der oben (p. 19) angegeben wurde, dass Hauser Sporenbildung bei ihr festgestellt hat.

⁷ Maurea. Centr. f. Bakt. Bd. 11. 1892. p. 228.

(„*Sarcina mobilis*“) sowie Sames¹ solche Arten bekannt gegeben. Auf Taf. IV, Fig. 21, findet sich eine bewegliche Sarcine bei 1000 facher Vergrößerung dargestellt; man sieht hier die langen Geisselfäden, welche den einzelnen Paketen angeheftet sind.

24. Fluoreszierende Bakterienarten aus Wasser.

Im Wasser kommen Bakterienarten vor, welche, in Gelatine gezüchtet, derselben eine prachtvolle grüne fluoreszierende Färbung verleihen. C. Fraenkel² beschreibt deren zwei:

Bacillus fluorescens. Derselbe ist ein kleiner, feiner Bacillus ohne Eigenbewegung. Er wächst bei Zimmertemperatur und bildet auf der Oberfläche der Gelatine eine zarte, graue, blattartig gezeichnete Haut. Die darunter liegende Gelatine fluoresciert prachtvoll hellgrün. Die Gelatine wird nicht verflüssigt.

Bacillus erythrosporus. Derselbe ist viel grösser als der vorhergenannte, ist eigenbeweglich und bildet grosse mittelständige Sporen, welche einen eigentümlichen roten Glanz („*erythrosporus*“) besitzen sollen. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Das Wachstum ist nicht auf die Oberfläche beschränkt wie bei dem vorigen Bacillus. Die Gelatine fluoresciert ebenso schön wie bei dem vorigen Bacillus.

25. *Bacillus fluorescens liquefaciens*.

Der *Bacillus fluorescens liquefaciens* (verflüssigender fluoreszierender Bacillus) findet sich häufig in faulenden Flüssigkeiten; er kommt gelegentlich auch im Wasser vor.

Der Bacillus bildet kurze, eigenbewegliche Stäbchen, zu zweien verbunden. Die Gelatine wird verflüssigt und zeigt, namentlich in den noch nicht verflüssigten Teilen, grünlichgelbe Fluorescenz. Auf Kartoffeln bilden sich bräunliche Beläge (Flügge³). M. Müller⁴ hat im Forsterschen Laboratorium festgestellt, dass der Bacillus die Fähigkeit besitzt, im Eiskalorimeter (bei 0° C.; cf. auch oben p. 33) sich zu vermehren.

¹ Sames. Centr. f. Bakt. II. Bd. 4. 1898. p. 664; Photogramme Taf. XIV daselbst.

² C. Fraenkel, Grundriss d. Bakterienk. 3. Aufl. 1890. p. 253.

³ Flügge, Die Mikroorganismen. 2. Aufl. 1886. p. 289.

⁴ M. Müller. Arch. f. Hyg. Bd. 47. 1903. p. 134.

Emmerling und Reiser¹ haben sich mit dem Verhalten des *Bacillus* gegen Leim, Blutfibrin, Harnstoff, Zucker beschäftigt. Sie führten u. a. den Nachweis, dass der *Bacillus* kein Fäulniserreger ist und auch keine giftigen Ptomaine (cf. oben p. 87) erzeugt; er peptonisiert die Eiweisssubstanzen und baut sie dann langsam weiter zu einfachen Aminen resp. Ammoniak ab.

Über das Verhältnis des *Bac. fluoresc. liquef.* zu dem *Bacillus pyocyaneus* vergl. oben p. 637.

26. Phosphoreszierende Bakterienarten.

Eine Reihe von Bakterienarten haben die Eigenschaft, in ihren Kulturen im Dunkeln zu leuchten („Photobakterien“). Mit dem Studium derartiger Bakterien haben sich Pflüger², B. Fischer³, Forster⁴, Katz⁵ und andere Autoren beschäftigt.⁶

Hier seien drei Arten aufgeführt, die von B. Fischer entdeckt resp. genauer studiert worden sind.

Bacillus phosphorescens. Derselbe wurde von B. Fischer bei der Insel S. Croix im Meerwasser gefunden. Er stellt kleine, dicke, eigenbewegliche Stäbchen dar, welche, am besten zwischen 20 und 30° C., auf den Nährböden wachsen und die Gelatine verflüssigen; Sporen werden nicht gebildet. Auf Kartoffeln ist das Wachstum ein geringes. Unter 10° C. findet überhaupt kein Wachstum statt.

Die Kulturen leuchten (am besten bei Temperaturen zwischen 25 und 30° C.) im Dunkeln mit mildem, weissem, einen bläulichen Schimmer zeigendem Lichte, aber nur bei Sauerstoffanwesenheit. Zusatz geringer Mengen von Chlormagnesium oder Magnesiumsulfat zu leuchtenden Kulturen verstärkt das Leuchten. Den

¹ Emmerling und Reiser. Ber. d. Deutschen chem. Ges. 1902. p. 700. — Vergl. auch Reiser. Diss. Berlin. 1902.

² Pflüger. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 10 und 11.

³ B. Fischer. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 2. 1887. p. 54 ff.; Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. No. 4—5; ebenda Bd. 15. 1894. p. 660, 661; „Die Bakterien des Meeres nach den Untersuchungen der Planton-Expedition etc.“ Kiel und Leipzig. 1894. (cf. p. 67 dort über „Photobakterien“).

⁴ Forster. Centr. f. Bakt. Bd. 2. 1887. No. 12. p. 337.

⁵ Katz. Centr. f. Bakt. Bd. 9. 1891. p. 157 ff.

⁶ Eine Aufzählung der bekannten Arten hat Barnard (Transact. of the Jenner Inst. of prevent. med. 2. series. London. 1899. p. 87) gegeben.

günstigsten Nährboden für den *Bacillus* bilden gekochte Fische, die prachtvoll leuchtend werden.

(Wie B. Fischer¹ mitgeteilt hat, kommen auf hoher See Leuchtbakterien selten vor; häufig sind sie in den Küstenregionen und Binnenmeeren.)

Bacterium phosphorescens. Dasselbe stammt von toten Fischen aus der Ostsee, die bei einfachem Liegen (im Keller) häufig von selbst leuchtend werden. Es bildet kurze, plumpe, oft zu zweien zusammenhängende, aërobe Stäbchen ohne Eigenbewegung, welche auf der Gelatine ohne Verflüssigung, hauptsächlich oberflächlich, auf Kartoffeln nicht wachsen.

Das Temperaturoptimum für das Leuchten liegt erheblich niedriger als bei dem vorigen *Bacillus*. Das Leuchten ist etwas stärker als bei dem vorigen *Bacillus* und zeigt einen grünlichen Schimmer.

Der einheimische Leuchtbacillus, von B. Fischer im Wasser des Kieler Hafens gefunden. Derselbe stellt kurze, dicke, lebhaft eigenbewegliche, aërobe Stäbchen dar, die auf der Gelatine am besten bei 3% Kochsalzzusatz² wachsen, auf Kartoffeln nicht gedeihen. Die Gelatine wird verflüssigt.

Das Wachstum und Leuchten findet schon bei 5—10° C., ebenso aber bis gegen 25° C. hin, statt. Die Farbe des Lichtes ist keine grünliche, sondern eine bläulich-weiße.

Über die von Kutscher entdeckte Phosphoreszenz bei *Vibrio*-*nen* siehe oben p. 691. Lode³ hat bei einer Reihe derartiger Stämme die Intensität des Leuchtens bestimmt und für denjenigen Stamm, der die günstigsten Verhältnisse ergab, festgestellt, dass erst rund 2000 qm leuchtender Kolonienfläche die Helligkeit einer deutschen Normalkerze liefern würden.

Bei Versuchen über das spontane Leuchten des Fleisches konnte Molisch⁴ feststellen, dass Rindfleisch, welches in eine 3 proc. Kochsalzlösung so eingelegt wurde, dass ein Teil aus der Flüssigkeit herausragte, in 89 % der Proben (Pferdefleisch in 65 %) spontan zu

¹ B. Fischer. Centr. f. Bakt. Bd. 15. 1894. p. 666.

² Über die Herstellung solcher Kochsalz-Gelatine cf. oben p. 197.

³ Lode. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 35. 1904. p. 524 ff.

⁴ Molisch. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 9. p. 725.

leuchten begann; das Leuchten stellt sich vor der eigentlichen Fäulnis ein. Als Ursache des Leuchtens fand der Autor in allen Fällen den *Micrococcus phosphoreus* Cohn.¹

27. *Spirillum rubrum* Esmarch.

Das *Spirillum rubrum* wurde von E. v. Esmarch² aufgefunden in dem Kadaver einer an Mäusesepticaemie verendeten Maus, der zur Gewinnung von Fäulnisbakterien mit Leitungswasser hingestellt worden war und 3 Monate später vertrocknet gefunden wurde.

Das *Spirillum* bildet einen schönen roten Farbstoff, am besten bei Sauerstoffabwesenheit. Es wächst bei Zimmer- und bei Brüttemperatur, am besten bei 37° C. Es lässt sich auf den gewöhnlichen Nährböden züchten. In der Gelatine kommt es bei Zimmertemperatur nur sehr langsam zur Entwicklung. In der Stichkultur bildet sich wesentlich im Bereich des Impfstiches, weniger an der Oberfläche, roter Farbstoff (siehe oben). Die Gelatine wird nicht verflüssigt.

Auf festen Nährböden bilden sich nur kurze (3—4 Windungen umfassende), aber lebhaft bewegliche Spirillen; Loeffler³ hat an ihren Enden kurze Geißelbüschel nachgewiesen. In flüssigen Nährböden kommt es zur Ausbildung sehr langer (30 bis 40 und mehr Windungen umfassender) unbeweglicher Schrauben. Bezüglich etwaiger Sporenbildung ist Sicheres noch nicht bekannt. Über beobachtete seitliche Fortsätze an den Fäden des *Spirillum rubrum* vergl. oben p. 26, Anm. 1.

Das *Spirillum rubrum* ist das erste wirkliche *Spirillum*, dessen künstliche Reinzüchtung seinerzeit gelang.

28. *Spirillum concentricum* Kitasato.

Aus faulendem Rinderblut züchtete Kitasato⁴ (1888) eine Spirillenart rein („*Spirillum concentricum*“). Das *Spirillum*

¹ cf. Migula, System der Bakterien. Bd. 2. Jena. 1900. p. 78. — Genauere Beschreibung des *Micrococcus phosphoreus* hat Molisch gegeben in Bot. Ztg. 1903 (vergl. die ausführliche Wiedergabe Centr. f. Bakt. I. Ref. Bd. 33. 1903. p. 216).

² E. v. Esmarch. Centr. f. Bakt. Bd. 1. 1887. p. 225 ff.

³ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 216.

⁴ Kitasato. Centr. f. Bakt. Bd. 3. 1888. p. 73.

wächst auf Gelatine bei Zimmertemperatur, ohne die Gelatine zu verflüssigen, und bildet auf der Platte eigentümliche, aus konzentrischen Ringen zusammengesetzte Kolonien. In der Stichkultur findet hauptsächlich ein oberflächliches Wachstum statt. Das Temperaturoptimum liegt zwischen 20 und 23° C. Auf Kartoffeln gedeiht der Organismus nicht.

Mikroskopisch stellt das Spirillum kurze, 2—3 Windungen umfassende, lebhaft bewegliche Schrauben dar. In Bouillon kommt es zur Bildung von langen (5—20 Windungen zeigenden) Schrauben. Die Dicke der Organismen ist etwas grösser als die der Choleravibrionen. Sporenbildung wurde nicht konstatiert. Das Spirillum trägt an den Enden kurze Geisselbüschel (Loeffler¹).

29. Spirillum Undula.

Diese (1872) von F. Cohn² genauer beschriebene, dann auch (1877) von R. Koch³ studierte Spirillenart kommt sehr häufig in allen möglichen faulenden Flüssigkeiten vor; namentlich in Strohaufgüssen habe ich sie gewöhnlich gefunden. Sie bildet grosse, mit kräftigen Geisseln oder mit Geisselbüscheln an den Enden versehene Spirillen (siehe Taf. III, Fig. 13 und 14). Über die Herstellung des in Fig. 13 dargestellten Präparates siehe oben p. 132, 133.

Nach der F. Cohnschen Beschreibung bildet das Spirillum Undula starke Fäden mit weiter Windung; jeder Schraubengang hat 4—5 μ Höhe und Durchmesser. Gewöhnlich finden sich Glieder von nur einer halben oder einer ganzen, selten von 1½—2, ja 3 Spirallwindungen; längere werden nicht beobachtet. Die Bewegungen sind überaus rasch; bald schnellen die Spirillen in ununterbrochenem Rollen dahin wie eine losgelassene Spiralfeder; bald halten sie sich mit dem einen Ende fest, während sie mit dem anderen Kreisbewegungen ausführen wie eine um einen Faden gedrehte Schleuder.

Kutscher⁴ ist es mit Hülfe einer kombinierten Anwendung der Anreicherungsprocedur (wie bei den oben [p. 679, 680] besprochenen Methoden mit Peptonkochsalzlösung ausgeführt) bei 28° C. und der

¹ Loeffler. Centr. f. Bakt. Bd. 6. 1889. p. 216.

² F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 2. 1872. p. 181; Ebenda Taf. III, Fig. 20.

³ R. Koch. Ebenda. Bd. 2. 1877. p. 416; ferner daselbst Taf. XIV, Phot. 3 und 4.

⁴ Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 46 ff.

Agarplattenkultur (28° C.) gelungen eine Reihe von Spirillenarten (aus Jauche) reinzuzüchten, die sich früher der Reinzüchtung widersetzt hatten. Zu diesen gehört das *Spirillum Undula*. Nach Kutscher¹ wächst das *Spirillum Undula* in der Gelatine (welche etwas verflüssigt zu werden scheint) langsam, auf der Platte runde, scharfrandige, gekörnte, leicht grünlichgelb gefärbte Kolonien bildend. In Gelatinestichkulturen entsteht schleierartige Trübung der oberen Teile des Stichkanals; um die Einstichöffnung bildet sich ein weisslicher, am Rande etwas gelappter Rasen. Auf Kartoffeln wächst das *Spirillum* nicht. Im Kondenswasser von Agarröhrchen findet gleichmässige Trübung, ohne Häutenbildung, statt. Das Temperaturoptimum scheint zwischen 22° und 27° C. zu liegen. — Den Agarnährboden stellte sich Kutscher² auf folgende Weise her: In 100 ccm sterilem Fleischwasser wurden 1½ g Agar auf offenem Feuer gelöst, die Flüssigkeit dann bis zu schwach alkalischer Reaktion mit Soda versetzt. Das (unter Vermeidung starker Erhitzung [Dampftopf]) gewonnene Filtrat wurde dann sterilisiert. Pepton- und Kochsalzzusatz wurden bei diesem Nährboden vermieden, ebenso bei der benutzten Nährgelatine. Als flüssigen Nährboden benutzte Kutscher neutralisiertes, sterilisiertes Fleischwasser.

Auf Taf. II, Fig. 12, ist ein aus einer jungen Agarkultur von *Spirillum Undula* hergestelltes Präparat dargestellt (vergl. oben p. 14).

Kutscher³ unterscheidet übrigens ein „*Spirillum Undula majus*“ und ein „*Spirillum Undula minus*“. Die von F. Cohn (siehe oben) beschriebene Form dürfte zu „*Sp. Und. minus*“, die von R. Koch (siehe oben) studierte zu „*Sp. Und. majus*“ zu rechnen sein.

Auf dem Kutscherschen Agarnährboden (siehe oben) zeigt nach Zettnow⁴ *Spir. Undula majus* nur geringe Beweglichkeit. Eine Verbesserung des Nährbodens erhielt Zettnow dadurch, dass er 0,1% Ammoniumsulfat und 0,1% Kaliumnitrat zusetzte („*Spirillenagar*“). Bilder, wie sie beim Absterben des *Spir. Undula majus* auftreten, hat Zettnow⁵ veröffentlicht. Nach weiteren Mitteilungen von Zettnow⁶ bildet *Spir. Undula minus* viel weniger leicht Degenerationsformen als *Spir. Undula majus*; seine Zellen sind durch Formbeständigkeit aus-

¹ Kutscher. l. c. p. 57.

² Kutscher. Centr. f. Bakt. I. Bd. 18. 1895. p. 614.

³ Kutscher. Ebenda.

⁴ Zettnow. Centr. f. Bakt. I. Bd. 19. 1896. p. 393.

⁵ Zettnow. Ebenda. p. 177.

⁶ Zettnow. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 24. 1897. p. 79.

gezeichnet, seine Kulturen sehr haltbar. Es neigt sehr dazu Verzweigungen zu bilden (cf. oben p. 25).

30. *Vibrio Rugula*.

Nach der Beschreibung von F. Cohn¹ handelt es sich um schwach, aber deutlich gebogene, sehr dicke Fäden von 8—16 μ Länge, mit fein punktiertem, körnigem Inhalt. Jeder Faden zeigt 1—1 $\frac{1}{2}$ Windungen. Wenn der Faden um die Längsachse rotiert, so macht er den Eindruck eines in Bewegung gesetzten Centrumbohrers. Bei in Teilung begriffenen Fäden beobachtet man gelegentlich winklige Knickung der beiden Glieder gegen einander. Die Fäden kommen oft zu massigen, verfilzten Schwärmen vereinigt vor. In Aufgüssen organischen Materials ist diese Art häufig zu finden.

Die künstliche Kultivierung von *Vibrio Rugula* ist Bonhoff² (aus Danziger Weichselwasser) gelungen, und zwar unter Benutzung der Peptonvorkultur (cf. oben p. 679 ff.). Der *Vibrio Rugula* bildet auf der Gelatineplatte unregelmässige, weisse Kolonien; oberflächlich entstehen zarte Rasen; die Gelatine wird nicht verflüssigt. Das Temperaturoptimum liegt bei 37° C. Auf der Agaroberfläche gezüchtete Kulturen halten sich nicht lange lebensfähig; besser geschieht dies in dem Kondenswasser des Nährbodens. Auf Kutscherschew'schem Fleischwasser (cf. oben p. 860) fand üppiges Wachstum statt, ebenso auf Blutserum, welches nicht verflüssigt wurde. Sterile Milch wurde nicht verändert. Indolbildung wurde nicht beobachtet. Pathogenes Vermögen wurde nicht konstatiert. — An den Enden der Zellen konstatierte Bonhoff Geisselbüschel, die aus zahlreichen (bis 18—20 an jedem Ende) Geisselfäden bestehen. Ein aus einer Agarkultur des *Vibrio Rugula* hergestelltes Präparat, in welchem die Geisselbüschel zur Darstellung gebracht sind, zeigt Fig. 15 auf Taf. III. — Über Zweigbildung bei *Vibrio Rugula* vergl. oben p. 26.

31. *Vibrio* (Spirillum) *serpens*.

Nach der Beschreibung von F. Cohn³ handelt es sich um starre, lockenähnliche Fäden, welche etwa halb so dünn sind wie die von

¹ F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 2. 1872. p. 178; ebenda Taf. III, Fig. 16.

² Bonhoff. Arch. f. Hyg. Bd. 26. 1896. p. 169 ff.

³ F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 2. 1872. p. 179; Ebenda Taf. III, Fig. 17 und 18.

Vibrio Rugula (siehe vorher) und mehrere (in der Regel 3—4) flache, regelmässige, formbeständige Wellenbiegungen besitzen. Die Länge beträgt 12—25 μ , die Distanz zwischen zwei Wellen 5—6 μ . Auch diese Art neigt, wie *Vibrio Rugula*, dazu, verfilzte Schwärme zu bilden. Sie kommt in Aufgüssen von organischem Material vor.

Die künstliche Reinkultivierung ist Kutscher (aus Jauche und Wasser) gelungen, und zwar auf dieselbe Weise, die er bei *Spirillum Undula* anwandte (cf. oben p. 859). Nach dem Autor¹ bildet *Vibrio serpens* auf der Gelatineplatte ziemlich grobkörnige, scharfrandige Kolonien; an der Oberfläche des Nährbodens entwickeln sich zarte Rasen, deren Ränder stark gelappt sind: die Rasen sind aus zahlreichen, lockenartig angeordneten Bakterienbündeln zusammengesetzt. Die Gelatine wird langsam verflüssigt. Auf der Agaroberfläche entwickeln sich zarte Überzüge, auf der Kartoffel weissliche, dicke, feuchte Rasen. Das Temperaturoptimum liegt bei 37° C. Die Zellen des *Vibrio serpens* tragen endständige Geisselbüschel, welche je aus zahlreichen (bis zu 14) Geisselfäden bestehen.

Ein Photogramm von *Vibrio serpens* mit Geisselbüscheln zeigt Taf. III, Fig. 16.

32. *Spirillum volutans*.

Nach der Beschreibung von F. Cohn² handelt es sich um 1,5 μ dicke Fäden mit dichtem, dunkelkörnigem Inhalt. Die Fäden sind weit und regelmässig korkzieherförmig gedreht; die Länge der Wellen beträgt 13,2 μ , der Gesamtdurchmesser des Wellensystems 6,6 μ . Die Zahl der Windungen beträgt gewöhnlich $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$. Die gewöhnliche Länge des ganzen Fadens beträgt 25—30 μ . Die Zellen von *Spirillum volutans*, des „Riesen unter den Bakterien“, liegen oft längere Zeit unbeweglich; plötzlich fängt die Zelle an sich langsam schraubenförmig zu drehen, oder sie schiesst schnell dahin. Die Art ist in Aufgüssen von organischem Material häufig.

Kutscher ist auch bei dieser Art die künstliche Reinkultur (aus Jauche) gelungen; die Methode der Reinkultivierung war dieselbe wie bei *Spirillum Undula* (cf. oben p. 859). Nach dem Autor³ bildet das *Spirillum volutans* auf der Gelatineplatte scharfrandige, körnige Kolonien; die oberflächlichen Kolonien bilden Rasen mit stark gelapptem

¹ Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 54, 59.

² F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 2. 1872. p. 181; Ebenda Taf. III, Fig. 21.

³ Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 58, 59.

Rande. Im Gelatinestich bilden sich zarte weissliche Bakterienmassen; oberflächlich entsteht ein weisser, porcellanartig glänzender, stark gelappter Rasen. Die Gelatine scheint etwas verflüssigt zu werden. Die Kolonien auf der Agarplatte erinnern lebhaft an Kolonien des Diphtheriebacillus (cf. oben p. 582). Auf Kartoffeln entwickeln sich graue, trockene Überzüge. An den Enden der Zellen finden sich Geisselbüschel, welche je aus bis zu 8 Geisselfäden zusammengesetzt sind. Das Temperaturoptimum liegt bei 25—30° C.

Migula¹ hat diese Spirillenart als „Spirillum giganteum“ bezeichnet; Ellis² hat neuerdings eingehende Untersuchungen über ihre Morphologie und Biologie angestellt.

33. Spirillum colossus.

Diese Art wurde von Errera³ (1902) in einem Festungsgraben, der zeitweise mit Meerwasser gespeist wurde, aufgefunden. Die Zellen sind 2,5 bis 3,5 μ dick; vergl. oben p. 9, Anm. 1.

34. Spirillum tenue.

Nach der Beschreibung von F. Cohn⁴ handelt es sich bei Spirillum tenue um „haardünne“ Fäden mit eleganten Schraubengängen. Die Länge der einzelnen Welle beträgt 2—3 μ , der Gesamtdurchmesser des Individuums ebensoviel. Die Fäden zeigen mindestens 1½ Windung; häufiger sind Fäden mit 2—5 Windungen. Die Länge der Fäden beträgt 4—15 μ . Die Bewegung ist eine ausserordentlich rasche, zuckende. Spirillum tenue kommt häufig in Aufgüssen von organischem Material vor.

Von Kutscher ist das Spirillum tenue (aus Jauche) reinkultiviert worden; die Methode war dieselbe wie bei Spirillum Undula (cf. oben p. 859). In der Gelatine bilden sich nach dem Autor⁵ gelbliche, feinkörnige, scharfrandige Kolonien, welche die Gelatine langsam verflüssigen. Auf der Agaroberfläche bilden sich gelbliche Rasen. Auf

¹ Migula, System der Bakterien. Bd. 2. Jena. 1900. p. 1025.

² Ellis. Centr. f. Bakt. I. Or. Bd. 33. 1902. p. 88 ff., 161 (Arbeit aus dem Laboratorium von A. Meyer in Marburg).

³ Errera. 1902. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 9. p. 608.

⁴ F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 2. 1872. p. 181; Ebenda Taf. III, Fig. 19.

⁵ Kutscher. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 20. 1895. p. 56, 59.

Kartoffeln findet Wachstum nicht statt. In Fleischwasser tritt Trübung auf; zugleich entwickelt sich ein oberflächliches Häutchen. Das Temperaturoptimum liegt bei 25 — 30° C. An den Enden der Zellen finden sich Büschel sehr feiner, leicht gewellter Geisseln. — Auch Beijerinck¹ sowie Bonhoff² haben über Reinkultivierung des „*Spirillum tenue*“ berichtet.

35. Einige andere saprophytische Bakterienarten.

Einige in ihrer Form auffällige saprophytische Bakterienarten sollen in Folgendem noch aufgeführt werden:

Bacillus tremulus Koch.³ Derselbe findet sich oft an der Oberfläche von faulenden Pflanzenaufgüssen, und zwar in solcher Menge, dass er eine ziemlich dicke, schleimige Haut auf denselben bildet. Er hat eine eigentümliche zitternd rotierende Bewegung. Beide Enden des Bacillus tragen eine Geissel, welche eine feine, regelmässig gestaltete Wellenlinie bildet. Er bildet Sporen, welche dicker werden als der Bacillenkörper. — Nach einem Vergleiche mit den Kochschen Abbildungen ist es mir sehr wahrscheinlich, dass in Taf. III dieses Buches, auf Phot. No. 13, und zwar in dem linken oberen Quadranten der Figur, der *Bacillus tremulus* dargestellt ist. In Reinkultur ist der *Bacillus* noch nicht studiert worden.

Spirochaete plicatilis. Nach F. Cohn⁴ ziemlich selten. Von R. Koch⁵ häufig in Rinnsteinen, im Stadtgraben von Wollstein, im Schlamm am Rande des Wollsteiner Sees während des ganzen Sommers gefunden. Diese Art ist durch eine zweifache Wellenlinie, d. h. durch grössere primäre und kleinere sekundäre Windungen, ausgezeichnet. Sie bewegt sich ausserordentlich schnell. In Reinkultur liegt diese *Spirochaete* bisher nicht vor.

Spirobacillus gigas. Auch bei dieser Art handelt es sich,

¹ Beijerinck. Centr. f. Bakt. II. Bd. 1. 1895. p. 107. (3 Varietäten.)

² Bonhoff. Arch. f. Hyg. Bd. 26. 1896. p. 174. (Hier scheint es sich um eine andere Species als bei Kutscher zu handeln. Die Gelatine wird nicht verflüssigt; an jedem Ende der Zellen finden sich 2 Geisseln; vergl. das von mir hergestellte Photogramm l. c. Taf. I, Fig. 2.)

³ R. Koch. Cohns Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1877. p. 417, ferner daselbst Taf. XIV, Phot. 6, und Taf. XV, Phot. 3.

⁴ F. Cohn. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 1. Heft 2. 1872. p. 180; ebenda Taf. III, Fig. 22.

⁵ R. Koch. Beitr. z. Biol. d. Pfl. Bd. 2. 1877. p. 420; ebenda Taf. XIV, Phot. 7.

wie bei der vorhergehenden, um primäre und sekundäre Windungen. Es liegt hier ein höchst interessanter Mikroorganismus vor, welcher (1889) von A. Certes¹ in den Cisternen von Aden gefunden wurde. Er bildet stäbchenartige oder auch spirillenförmig gewundene, ganz ausserordentlich grosse (Dicke 4—6 μ , Länge bis 400 μ) Verbände, die aus verhältnismässig dünnen (Dicke 1—1,4 μ), ausserordentlich steil spiralförmig gewundenen Fäden gebildet sind; man kann nach den instruktiven Photogrammen, welche Zettnow² von dem Organismus hergestellt hat, die Form der Verbände mit der enggewundener metallener Spiralfedern vergleichen. Der *Spirobacillus gigas* zeigt nach Zettnow ruhige, stetig drehende Bewegung. Er trägt keine endständigen Geisselbüschel, wie die echten Spirillen, sondern den Verbänden seitenständig angeordnete. Er bildet endogene Sporen. Seine künstliche Reinkultur gelang nicht.

¹ A. Certes. Siehe das Referat im Centr. f. Bakt. II. Bd. 6. 1900. p. 667; ferner Zettnow. Festschr. f. R. Koch. Jena. 1903. p. 383.

² Zettnow. l. c., Taf. VIII.

Anhang.

Ausser den saprophytischen Bakterien haben auch manche saprophytische Schimmelpilze und auch manche Hefen für uns ein Interesse, namentlich auch weil sie sich gern als ungebetene Gäste auf unseren Bakterienkulturen einzufinden pflegen.

Unter den Schimmelpilzen sind es namentlich manche Mucor-, Penicillium-, Aspergillus- und Oidiumarten, welchen wir öfters begegnen. Oben (p. 783, 784) haben wir bereits die für die Gattungen Mucor, Aspergillus und Oidium charakteristische Art und Weise der Sporenabschnürung kennen gelernt. Bei Penicillium ist diese wiederum abweichend. Die Fruchthyphen zeigen hier pinselartige Verzweigungen, auf denen die Sporen reihenweise abgeschnürt werden.

Der häufigste aller Schimmel ist das (zugleich die häufigste aller Verunreinigungen unserer Kulturen, namentlich der Kartoffelkulturen, bildende) Penicillium glaucum (grüner Pinselschimmel). Zunächst als kleines, wenig ausgebreitetes weisses Mycelgeflecht erscheinend, nimmt seine Kolonie schnell an Flächenausdehnung zu, und sehr bald kommt es in den mittleren Partien derselben zur Fruktifikation (Sporenabschnürung); diese Teile sind durch grüne Farbe ausgezeichnet.

Es sei bei dieser Gelegenheit eine biologische Methode des Nachweises kleinster Mengen von Arsen erwähnt, welche von Gosio¹ angegeben ist. Das Princip der Methode beruht darauf,

¹ Gosio. Rivista d'ig. e sanità pubbl. 1891. p. 201; ebenda 1892; Arch. ital. de biol. t. 18. 1892. — Siehe auch die Nachuntersuchungen von Abel und Buttenberg. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 32. 1899. p. 449 ff.; hier p. 459 ff. Literaturübersicht.

dass bei der Kultur gewisser Schimmelpilzarten, namentlich des *Penicillium brevicaulis*, auf geeigneten Nährböden, z. B. der Kartoffel, dann, wenn die Kultivierung in Gegenwart arsenhaltigen Materials (z. B. eines Stückchens zu untersuchender Tapete, welches in einen Einschnitt der Kartoffel geklemmt wird) erfolgt, arsenhaltige riechende Produkte (Diaethylarsin¹) frei werden, die der Kultur einen intensiven Knoblauchgeruch erteilen. Die Probe ist ausserordentlich scharf; 25—30° C. ist das Temperaturoptimum. Durch Maassen² wurde neuerdings festgestellt, dass das *Penicillium brevicaulis* auch in Gegenwart tellurhaltigen Materials Knoblauchgeruch entwickelt.

In der Milch (besonders in saurer), ferner in der Butter wird ganz gewöhnlich eine saprophytische Oidiumart („*Oidium lactis*“) angetroffen. Dieser Organismus wächst auf der Gelatine, ohne dieselbe zu verflüssigen. Bei der Fruktifikation bildet er trockene, weisse, oberflächliche Rasen. Das Temperaturoptimum für das Gedeihen des *Oidium lactis* liegt bei 20° C.. Zucker, am besten Traubenzucker, wird unter Säurebildung vergoren. Ein Klatschpräparat des *Oidium lactis* von der Gelatineplatte ist in Fig. 85 (Taf. XV) dargestellt. —

Die Methoden der mikroskopischen Untersuchung der Schimmelpilze haben wir oben (p. 785) erörtert.

Von den Hefen oder Sprosspilzen (einzelligen Pilzen, welche sich durch Sprossbildung, die an den vegetativen Zellen auftritt, vermehren [cf. Taf. XV, Fig. 87; vergl. auch oben p. 9], die aber unter Umständen auch Sporen [sog. Askosporen] bilden können³), kommen einige Arten sehr häufig in der Luft vor, namentlich die sogenannte Rosa-Hefe, welche auf den gewöhnlichen Nährböden wächst und dabei einen hellrosa Farbstoff produciert. Die Gelatine wird durch diesen Organismus nicht verflüssigt. Ebenso verhalten sich zwei andere (seltenere), ebenfalls in der Luft anzutreffende Hefearten: die schwarze und die weisse Hefe. Sie sind nur durch die Farbe des producierten Pigmentes von der Rosa-Hefe unterschieden. Ausserordentlich üppig wachsen die chromogenen Hefearten auf traubenzucker- und auf glycerinhaltigen Nährböden.

¹ Nach Biginelli (citirt nach Maassen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amte. Bd. 18. 1902. p. 482).

² Maassen. l. c. p. 479.

³ Die Sporenbildung beobachtet man besonders dann, wenn man Hefekulturen in schlechte Ernährungsverhältnisse versetzt. Eine viel geübte Methode verwendet dazu die Kultur auf Gipsblocks (Gipskeile zum Einschluss

An dieser Stelle seien zwei weitere — in der Natur sehr verbreitete — Hefearten genannt: die Bierhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) und die Weinhefe (*Saccharomyces ellipsoideus*). Beide haben das Vermögen, wässrige Lösungen der Zuckerarten von der Formel $C_6H_{12}O_6$ ¹ unter Bildung von Alkohol und Kohlensäure zu vergären (Alkoholgärung; alkoholische Gärung). — Hefezellen aus dem Bodensatz von Weissbier sind auf Taf. XV, Fig. 87, dargestellt.

Bezüglich der Herstellung von Hefereinkulturen vergl. auch oben p. 185.

Über alkoholische Gärung ohne Mitwirkung lebender Hefezellen hat E. Buchner² berichtet. Er zerrieb Hefe mit Kieselguhr, setzte dem entstehenden Teige etwas Wasser zu und brachte die Masse, in ein Tuch eingeschlossen, unter einen Druck von 400—500 Atmosphären. Der gewonnene, zellenfreie Presssaft versetzt gärungsfähige sterile Zuckerlösungen in Gärung. Die in dem Presssaft enthaltene wirksame Substanz bezeichnet E. Buchner als „Zymase“. Buchner³ hat weiter gezeigt, dass man auch durch Erhitzung Hefe so behandeln kann, dass sie zwar ihre Entwicklungsfähigkeit verliert (abgetötet wird), aber die Fähigkeit der Gärwirkung behält.

Der „Zymase“ analoge, aus Bakterien zu gewinnende Zellsäfte wurden bereits oben (p. 489, 539) erwähnt.

in Reagensgläsern hat Bowhill [Centr. f. Bakt. II. Bd. 5. 1899. p. 287] angegeben; Beijerinck (ebenda. Bd. 4. 1898. p. 663) verwendet „reines Agar“ zu dem Zwecke, d. h. einen von Nährmaterial für Bakterien etc. möglichst befreiten Nährboden, dessen Bereitung genau angegeben ist.

¹ Es gibt auch Milchzucker vergärende Sprosspilze (vergl. Mazé. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1903. p. 11 ff.; Heinze und Cohn. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 46. 1904. p. 286 ff.).

² E. Buchner. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 30. Jahrg. Bd. 1. 1897. p. 117. — Siehe auch Centr. f. Bakt. II. Bd. 3. p. 251; ferner: H. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1897. p. 299.

³ E. Buchner. 1897. — ref. Centr. f. Bakt. II. Bd. 3. p. 527.

Register.

(Die Ziffern ohne Bezeichnung bedeuten die Seitenzahlen; der wichtigste Nachweis steht meist an erster Stelle.)

- Aalblut.** 342. 346. 382.
Abbescher Beleuchtungsapparat. 92. 102 ff.
Abbildungsvermögen. 93. 94.
Abfallstoffe. 281.
Abgestorbene Bakterien, Färbung. 125.
Abimpfung von Kulturen. 230 ff.
Abortgruben, Desinfektion. 57.
Abrin. 340. 352. 365. 366.
Abscesse. 722. 725. 744.
 „ gonorrhöische. 717.
Abschlagapparate. 275.
Abschwächung virulenter Bakterien. 322 ff.
Absitzmethode. 266.
Absterbeerscheinungen. 18.
Absterbetemperatur. 35.
Abtötung der Bakterien, Prüfung auf dieselbe. 66.
Achorion Schoenleinii. 786.
Achromaticus. 799.
Acidophile Bakterien. 569. 844.
Aeria des Blutserums. 595.
Actinomyces *bovis sive hominis.* 779 ff. 24. Taf. XIV, Fig. 82.
 „ *bovis* und Gramfärbung. 175. 176. 780.
 „ *musculorum suis.* 783.
Aërobien, obligate. 31. 87.
Aërobientypus. 32.
Aërophile Bakterien. 31.
Aestivoautumnalfieber. 789.
Äther als Desinfektionsmittel. 50.
Ätherische Lösungen, Desinfektionswirkung. 54.
Ätiologie, Feststellung derselben. 300 ff.
Ätzkalk, s. Kalk.
Agalassia contagiosa. 812.
Agar-Agar. 199 ff.
 „ „reines“. 868.
 „ verflüssigendes Enzym. 76. 279.
Agargelatine. 195.
Agarplatten. 241.
 „ Vermeidung des Wasserüberzuges. 242. 245.
 „ Kolonien. 243.
Agarrollplatten. 242.
Agglutination. 341. 371 ff. 541 ff.
 „ Individualisierung der Bakterienstämme. 566. 710. 844.
Agglutinationsreaktion, Anstellung. 371 ff. 305. 492. 518. 543 ff. 738. 750.
Agglutinine. 371 ff.
Agrikultur, Beziehungen der Bakterien zur. 81.
Aitkenscher Apparat. 270.
Aleuronat. 333.
Alexine. 331. 391. 395.
Alexocyten. 333.
Algen. 23.
Alinit. 29.

- Alkaleszenz der Nährgelatine, s. Reaktion, chemische.
 Alkalialbuminatnährböden. 213. 581.
 Alkalibildung, sekundäre. 527. 561. 586. 598.
 Alkalien, Produktion durch Bakterien. 86. 527. 561. 586. 598.
 " Resistenz der Bakterien gegen. 143.
 Alkaliproteine. 723.
 Alkohol, Desinfektionswirkung. 46 ff. 70.
 " als Härtungsmittel. 143.
 " als Entwässerungsmittel. 148 ff.
 " Wirkung als Konstituens von Farblösungen und auf gefärbte Präparate. 155 ff.
 " Wirkung auf Grampräparate. 175.
 " als Entfärbungsmittel. 157. 163.
 " Vergärung durch Bakterien. 79.
 Alkoholdarreichung, Beeinflussung der Empfänglichkeit für Infektion. 412.
 Alkoholgärung. 868.
 " ohne lebende Hefezellen. 868.
 Alkoholische Lösungen, Desinfektionswirkung. 46. 54.
 Amboceptoren. 390. 391. 394.
 Ameisensaures Natron als Zusatz zu Nähragar. 253.
 Ammoniak als Stoffwechselprodukt. 79.
 " eiterungserregende Fähigkeit. 721.
 Ammoniakalische Gärung. 845. 79. 708.
 Ammoniakbakterien. 79.
 Amoeba coli. 802.
 " nitrophila. 803.
 " zymophila. 804.
 Amöben, künstliche Kultur. 803.
 Amöben-Dysenterie. 802.
 Amphitricha. 17.
 Anaerobien. 32. 87.
 " Fäulnis durch. 80.
 " Kultivierung. 247 ff.
 " temporäre. 31.
 Anaerobientypus. 32.
 Angina, Ätiologie. 731.
 " lacunaris. 726.
 " Vincenti. 601.
 " ulceröse. 599 ff.
 Angine diphtéroide. 601.
 Anhäufungsversuche. 187.
 Anilin. 112.
 " als Entwässerungsmittel. 149. 181.
 Anilinfarben. 112 ff.
 " bakterienschädigende Eigenschaften derselben. 63. 111.
 Anilinfarbstoffe, basische und saure. 112.
 Anilinwasser. 159.
 Anilinwasser-Farbstofflösungen, Loefflers alkalische. 161. 137.
 " s. auch Ehrlich.
 Anopheles. 789. 790.
 Anpassung an den Nährboden. 35. 306.
 " an Temperaturverhältnisse. 34. 697.
 Anreicherungsmethoden. 187. 535. 548. 551; s. auch Vorkultur.
 Ansteckung. 308.
 Antagonismus. 308.
 Anticynarase. 382.
 Antienzyme. 381.
 Antihämolsine. 335. 341. 394.
 Antikörper. 345. 386.
 " Bildung, Konstitution. 387. 398.
 Antikörperbildung, lokale. 366.
 Antikomplemente. 394.
 Antilab. 381.
 Antilaktase. 382.
 Antileukocidin. 342.
 Antipepsin. 382.
 Antisepsis. 69.
 Antiseptica. 69.
 Antistrapsin. 382.
 Antitoxine. 339. 345 ff.
 " Bildung. 361.
 Antitoxinnormaleinheit. 363.
 Antitoxinproduktion. 352.
 Antitrypsin. 382.

Antityrosinase. 382.
 Antivenin. 346.
 Antrocknungsmethode, s. Unna.
 Apertur, numerische. 94. 106.
 Apiosoma. 799.
 Apochromat-Objektive. 92.
 Appendicitis. 564.
 Arachnolysin. 342.
 Arbeitstisch. 97.
 Arsennachweis, biologischer. 867.
 Arten, spezifische. 2. 3.
 Arthrosporen. 21. 643.
 Asepsis. 69.
 Askomyceten. 784.
 Askosporen. 867.
 Asparagin. 215.
 Aspergillusarten, pathogene. 783 ff.
 509.
 Asphaltlack. 119.
 Asporogene Kulturen, s. Milzbrand-
 bacillus.
 Atmungsfiguren. 32.
 Aufhellungsmittel. 149.
 Aufkitten des Trockenpräparates.
 117. 118.
 Aufkleben der gehärteten Organstücke.
 145. 146.
 Auflösungsvermögen. 93. 94.
 Augenentzündung, ägyptische. 710. 768.
 Augenkammer, Impfung in dieselbe.
 313.
 Ausglühen der Instrumente. 38.
 Auskeimung der Sporen. 20; s. auch
 Sporenkeimung.
 „ verlangsamte. 66.
 Austrocknen. 46.
 Autoklav. 41.
 Autolyse. 88.
 Autostat. 261.
 Auxanogramm, Auxanographie. 187.
 Azotobacter. 29.

Babes-Ernstsche Körperchen. 126.
 Bacille septique aërobie. 439.
 Bacillen. 8. 13.
 „ Millersche. 599.
 „ fusiforme. 601.
 Bacillenfäden. 14.
 Bacillenträger. 554. 580. 650.

Bacilles anaérobies trypto-butyriques.
 438.
 Bacillol. 56.
 Bacillus aceticus. 843.
 „ acidi lactici. 838.
 „ „ paralactici. 838.
 „ acidophilus. 844.
 „ aërogenes capsulatus. 437.
 439.
 „ aërophilus agilis. 439.
 „ alvei. 777.
 „ amylobacter. 840.
 „ anthracis, s. Milzbrandbacillus.
 „ bifidus. 844.
 „ botulinus. 705. 340. 366. 435.
 „ Bremensis febris gastricae.
 557.
 „ Bütschlii. 9.
 „ maximus buccalis. 846.
 „ butyricus Botkin. 841. 833.
 „ „ Hueppe. 840.
 „ „ Prazmowsky.
 839.
 „ capsulatus. 755.
 „ Chauvoei. 434.
 „ cholerae gallinarum. 607.
 „ choleroïdes. 688. 700.
 „ cyanogenus. 847.
 „ der Pseudotuberkulose des
 Kaninchens. 501.
 „ des malignen Ödems, s. Ma-
 lignes Ödem.
 „ diphtheriae. 577.
 „ dysenteriae s. dysentericus.
 571.
 „ Ellenbachensis. 29.
 „ enteritidis. 702. 557. Taf. IX,
 Fig. 54.
 „ „ sporogenes. 438.
 439. 293. 702.
 „ erythrosporus. 855.
 „ figurans. 708.
 „ fluorescens. 855.
 „ „ liquefaciens. 855.
 637.
 „ Friburgensis. 506.
 „ gallinarum. 610.
 „ gelaticus. 279.
 „ hastilis. 601.

- Bacillus icteroïdes*. 813.
 „ *Indicus*. 849.
 „ *lactis acidii*. 839.
 „ *liodermos*. 819.
 „ *liquefaciens magnus und parvus*. 431.
 „ *Megatherium*. 823.
 „ *mesentericus fuscus*. 818.
 „ „ *ruber* 819.
 „ „ *vulgatus*. 818.
 „ *minutissimus sputi*. 768.
 „ *mit insektenähnlichen Kolo-*
nien. 819.
 „ *mucosus capsulatus*. 753.
 „ „ *ozaenae*. 753.
 „ *multipediculus*. 819.
 „ *murisepticus*. 602.
 „ *mycoides*, s. *Wurzelbacillus*.
 „ *Neapolitanus*. 567.
 „ *oedematis maligni*, s. *Malignes*
Ödem.
 „ *oedematis maligni II*. 433. 435.
 „ *paradysentericus*. 575.
 „ *pertussis Eppendorf*. 768.
 „ *phlegmones emphysematosae*.
 437 ff.
 „ *phosphorescens*. 856.
 „ *pneumo-enteritidis murium*.
 619.
 „ *pneumoniae*. 751. 741. 10. 844.
 Taf. XIV, Fig. 81.
 „ *prodigiosus*. 850. 37. 81. 424.
 655. 656. 720. Taf. II,
 Fig. 10.
 „ *Proteus fluorescens*. 709.
 „ *pseudotuberculosis*. 501.
 „ „ *murium* 504.
 „ „ *rodentium*. 502.
 „ *pyocyaneus*. 633—637. 89.
 369.
 „ *radiatus*. 431.
 „ *radicicola*. 28.
 „ *ramosus*. 823.
 „ *rhusiopathiae suis*. 603.
 „ *ruber Indicus*. 849.
 „ *sarcophysematos bovis*. 434.
 „ *solidus*. 431.
 „ *spinosus*. 431.
 „ *subtilis*, s. *Heubacillus*.
Bacillus suipestifer. 612.
 „ *suisepticus*. 611.
 „ *thermophilus*. 825.
 „ *tremulus*. 864. Taf. III, Fig. 13.
 „ *tuberculosis*, s. *Tuberkel-*
bacillus.
 „ „ *piscium*. 498.
 „ *typhi murium*, s. *Mäuse-*
typhus.
 „ *typhoideus Obermülleri*. 555.
 16.
 „ *ureae*. 845.
 „ *violaceus*. 849.
Backsteinblattern. 604.
Bactérie du charbon, s. *Milzbrand-*
bacillus.
Bacterio-Hämagglutinine. 341.
Bacterium. 13.
 „ *aceticum*. 843.
 „ *aeruginosum*. 633.
 „ *avicidum*. 608.
 „ *Bristolense*. 631.
 „ *coli anaërogenes*. 567.
 „ „ *anindolicum*. 567.
 „ „ *commune*. 559—567.
 225. 655. 656. 703.
 721. 833. 843. 844.
 Taf. IX, Fig. 53.
 „ „ *commune*, Unterschei-
 dung von dem *Ty-*
phusbacillus. 525 ff.
 661.
 „ „ *commune*, Nitrat-
 reduktion 83.
 „ „ *commune*, Indolbil-
 dung. 85.
 „ „ *commune*, Geisseln.
 139.
 „ „ *Nachweis im Wasser*.
 281.
 „ „ *dysentericum*. 570.
 „ *Güntheri*. 838. Taf. II,
 Fig. 9.
 „ *lactis*. 838. 185. Taf. II,
 Fig. 9.
 „ „ *acidii*. 838.
 „ „ *aërogenes*. 843.
 „ *pestis astaci*. 778.
 „ *phosphorescens*. 857.

- Bacterium sanguinarium*. 609.
 „ *syncyanum*. 847.
 „ *termo*. 831.
 „ *Zopfii*. 832.
 Baktericide Reaktion. 546.
 Baktericider Versuch. 370.
 Bakterien, Definition. 1.
 Bakterienbefund, konstanter. 299.
 Bakterienhämolyse. 87. 358.
 Bakterienharpune. 232.
 Bakterienproteine. 88. 723.
 Bakterienzelle. 8.
 Bakteriologische Wissenschaft. 2.
 Bakteriolyse. 89.
 Bakteriolsine. 368. 375. 396. 397.
 660.
 Bakteriopurpurin. 11.
 Barbone dei bufali. 614.
 Becquerelstrahlen. 73.
 Beggiatoa. 23.
 Behringsches Gesetz. 337. 339 ff.
 Beize. 134. 135.
 Beleuchtung, mikroskopische. 102 ff.
 121 ff. 463.
 „ Princip der maximalen.
 122—124.
 Benzol, kein Desinfektionsmittel. 49.
 Beobachtung der Bakterien. 91 ff.
 Bergluft, Keimgehalt. 270.
 Berkefeld-Filter. 256. 288.
 Bewegung der Bakterienzelle. 15.
 Bier, Haltbarmachen durch Pasteu-
 risieren. 46.
 Bierhefe. 868.
 Biliary fever. 801.
 Bioskopie. 256.
 Biskuitform. 12.
 Bismarckbraun. 113. 114. 470.
 Blastomyceten. 1.
 Blastomykose. 787.
 Blaue Gläser zum Abstumpfen der
 Beleuchtung. 102. 124. 463.
 Blaue Milch. 847.
 Blauer Eiter. 633.
 Bleihaltige Nährböden. 75. 202.
 Bleiweissprobe. 202.
 Bleizucker zum Nachweis des Schwefel-
 wasserstoffs. 75.
 Blende. 105.
 Blenden, Ehrlichsche. 277.
 Blennorrhöe. 710.
 Blepharoadenitis. 726.
 Blindschleientuberkulose. 491. 499.
 Blut, Bakterienvernichtung durch.
 330 ff.
 „ mikroskopische Untersuchung
 auf Bakterien. 127.
 „ Kultivierung von Bakterien aus.
 244. 303. 549.
 Blutarten, biologische Diagnose. 384.
 „ Differenzierung durch Ag-
 glutination. 336.
 Blut-Agar. 764. 202. 581. 714.
 Blut-Bouillon. 764. 205.
 Blutegel zur Konservierung von Mikro-
 organismen. 774. 795.
 Blutende Hostie, blutendes Wunder.
 850.
 Blutkörperchen, Reingewinnung. 335.
 Blutpräparate, Färbung. 115. 127.
 Blutserum, Gewinnung. 346.
 „ Vorbereitung für Kultur-
 zwecke. 205—207. 581.
 „ Strichkultur zur Isolierung
 der Keime. 302. 580.
 „ Platten. 244. 206. 712.
 „ menschliches. 207. 711 ff.
 „ bakterienschädigende
 Eigenschaften. 330 ff.
 „ globulicide, hämolytische
 Eigenschaften. 334.
 „ leukocide Eigenschaften.
 336. 380.
 „ agglutinierende Eigen-
 schaften. 336.
 „ antitoxische Eigenschaf-
 ten. 339.
 „ Immunisierung durch Ein-
 verleibung desselben.
 337 ff.
 „ Prüfung. 353 ff.
 „ Konservierung. 354.
 Blutserum-Agar. 244. 202. 712.
 Blutserum-Bouillon. 712.
 Blutserum-Gelatine. 207.
 Blutserumtherapie. 339 ff. 428. 592 ff.
 736. 749.
 Bluttemperatur, s. Brüttemperatur.

- Boden, Verwesung im. 80. 294.
 „ filtrierende Wirkung desselben. 291. 292. 852.
 „ Bakteriengehalt. 290.
 „ Schicksal pathogener Bakterien im. 293.
 Bodenbakterien. 292 ff. 33.
 Bodenuntersuchung, bakteriologische. 290 ff. 239.
 Bonhoff, Vibrio. 690.
 Boraxmethylenblau. 130.
 Borsten, Desinfektion. 45.
 Botkin, Buttersäurebacillus. 841. 833.
 Botryomykose. Botryococcus. Botryomyces. 729.
 Botulismus. 705. 366.
 Bouillon, s. Nährbouillon.
 Bouillonkultur. 236. 237.
 Brom als Desinfektionsmittel. 49.
 Brotbrei als Nährboden. 217. 785.
 Brownsche Bewegung. 15.
 Brütöfen, Brütschrank. 258.
 „ für das Mikroskop. 258. 237.
 Brüttemperatur, Kultur bei. 257.
 Brützimmer. 261.
 Brunnen. 292. S. auch Röhrenbrunnen, Kesselbrunnen.
 „ Sterilisierung. 275.
 Bubonenpest, s. Pest.
 Bubonic plague. 621.
 Buchner, Anaërobiekultur. 247.
 Büffelseuche. 614.
 Bürsten, Desinfektion. 71.
 Butter, Bacillen aus. 505 ff.
 „ mit Tuberkelbacillen. 477.
 Butterbacillen, säurefeste. 506.
 Buttersäurebacillen. 839 ff. 833. 29. 439.
 Buttersäureferment (Pasteur). 839.
 Buttersäuregärung. 839. 78.
Cambier, Wasseruntersuchung. 551.
 Carcéag. 800.
 Cedernöl als Immersionsflüssigkeit. 93. 96.
 „ Entfernung vom Präparate. 131.
 Celloidinmethode. 145.
 Cellulose bei Bakterien. 9.
 Cellulosegärung. 842. 78.
 Centrosoma. 805.
 Cerebrospinalmeningitis, s. Meningitis.
 Charbon, s. Milzbrand.
 „ symptomatique, s. Rauschbrand.
 Chemikalien zur Mikroskopie. 97.
 Chemische Prozesse beim Bakterienwachstum. 75 ff.
 „ Zusammensetzung der Bakterien. 11.
 „ Untersuchung von Brunnen. 283.
 Chemotaxis. 329. 723.
 Chenzinskysche Lösung. 128.
 Chitin bei Bakterien. 9. 459.
 Chlor als Desinfektionsmittel. 49. 55.
 „ zur Abschwächung der Virulenz. 323.
 Chlorkalk. 55. 56.
 Chloroform als Desinfektionsmittel. 49. 63. 316. 651.
 Chlorophyll. 11. 27.
 Cholecystitis. 743.
 Cholera asiatica. 637 ff. 345.
 „ „ Bekämpfung. 667.
 Choléra des poules. 607.
 Cholera nostras. 666 ff. 695. 701.
 Cholerabacillus, s. Choleravibrio.
 Cholerapflanze. 244.
 Choleraplasmin. 656.
 Cholerareaktion. 663—666.
 Cholerarekonvaleszenten, Blutserum. 367. 661.
 Cholerarot. 664.
 Choleravibrio. 637—680. Taf. X und XI, Fig. 59—64.
 „ Geschichte, Fundort. 637. 318.
 „ Morphologie. 638. 14.
 „ Geißelfäden. 638. 16. 139. Taf. XI, Fig. 61 und 62.
 „ Kapseln. 10. 140. 639. Taf. XI, Fig. 62.
 „ Künstliche Kultur. 639 bis 644. 36. 228. 654. 696.

- Choleravibrio. Nitratreduktion. 83.
 „ Dauerformen. 643.
 „ Involutionsformen.
 643. 18.
 „ Verhalten gegen Säuren.
 643. 30. 190.
 „ Verhalten gegen Des-
 infektionsmittel und
 gegen Austrocknen.
 643. 47.
 „ Vorkommen ausserhalb
 des Körpers. 644.
 833.
 „ Vorkommen speciell im
 Wasser. 644. 650. 279.
 280.
 „ Abtötung durch Fluss-
 wasser. 645.
 „ Infektion von Versuchs-
 tieren. 645—648. 652
 bis 656. 682, Anm. 2.
 „ Infektion von Tauben.
 682, Anm. 2.
 „ des Menschen. 647 bis
 651. 655.
 „ Bedeutung des Was-
 sers für die Infek-
 tion. 650.
 „ Giftbildung. 651—656.
 „ Normalvirus. 660.
 „ Immunisierung. 656 bis
 663.
 „ „ R. Pfeif-
 ers spezifische. 657
 bis 662. 675.
 „ Immunisierung, künst-
 liche des Menschen.
 662.
 „ Wirkung des Immun-
 serums in vitro. 663.
 370.
 „ Cholerareaktion (Indol-
 reaktion). 664—666.
 „ Diagnose. 666—680.
 „ Vorkultur. 676—678.
 679—681.
 „ Nachweis im Wasser.
 678—681. 644. 675.
 280.
- Choleravibrio. Färbungsverhalten.
 666.
 Cholesterin, Färbungsverhalten. 464.
 Chromatin. 10. 129. 793. 805.
 Chromatische Körner. 126.
 Chromogene Arten. 11. 89. 234. 269.
 853. 867.
 Chromogene Sarcinen. 853. 269.
 Chromophyll. 11. 27.
 Cils composés. 435.
 Cladothrix. 23. 24.
 „ dichotoma. 23.
 „ odorifera. 24.
 „ thermophile. 24. 33.
 Claudiusche Färbungsmethode.
 182.
 Clavelée. 344. 812.
 Clostridium. 20.
 „ butyricum. 839.
 Cobragift. 341. 342.
 F. Cohn, normale Bakterien-Nähr-
 flüssigkeit. 214.
 Colon test. 281.
 Conidien. 784.
 Conjunctivite subaiguë. 755.
 Conjunctivitis, diphtherische. 580.
 „ phlyctaenulosa. 726.
 „ durch Pneumokokken.
 745.
 „ ägyptische. 768.
 Corynebacterium diphtheriae. 577.
 Corynethrix pseudotuberculosis mu-
 rium. 505.
 Crenothrix. 23. 24. Taf. XIV, Fig. 84.
 Crotin. 342.
 Cryptococcus xanthogenicus. 813.
 Cyanin als Desinfektionsmittel. 64.
 Cystitis. 564. 844.
 Cytase. 393.
 Cytolysine. 381.
 Cytorhcytes luis. 813.
 Cytosporon. 797.
- Dahlia.** 113.
 Dahlia blau als Desinfektionsmittel. 64.
 Dampf, s. Wasserdampf.
 Dampfdesinfektionsapparate. 40. 42.
 Dampftopf. 40.
 Dampftrichter. 200.

- Danysz'scher Bacillus. 618.
 Darm, Ausscheidung pathogener Bakterien durch denselben. 326.
 " Infektion. 309.
 Darmbakterien. 559. 567 ff. 825. 841. 843 ff.
 " Züchtbarkeit. 568. 672. 844.
 Darmmilzbrand. 408.
 Darmschleimhaut, Bakteriengehalt. 301.
 " Durchgängigkeit. 301. 309.
 Darmtuberkulose. 444 ff. 466. 472.
 Dauerformen. 18. 20. 21.
 Dauerpräparat. 108. 118. 263.
 Dauersporen. 18.
 Deckgläser. 95.
 " Entfettung und Sterilisierung. 109. 237.
 " Reinigung. 95.
 Deckglaspincette. 96.
 Deckglastrockenpräparat. 108 ff.
 " Färbung nach Gram 180.
 Degeneration. 18. 136.
 " allgemeine bei der Abschwächung der Virulenz. 324.
 " amyloide. 728.
 Degenerierte Bakterien, Färbung. 125.
 Deneke, Vibrio. 697—699. 81. 665. 681.
 Denitrifikation. 83. 84. 235. 279. 637.
 Dermatophyten. 786.
 Desinfektion. 37 ff.
 " durch Hitze. 38 ff.
 " durch chemische Mittel. 46 ff.
 " Prüfung der chemischen. 65—68.
 " der Hände. 69. 70.
 " chirurgischer Instrumente und Verbandstoffe. 71.
 " des Trockenpräparates. 111.
 Desinfektionsanstalten. 39.
 Desinfektionsmittel, chemische. 45 ff.
 " gasförmige. 58.
 Desinfektionsmittel, Wertbestimmung. 65.
 Desinfektionsprüfung. 65—69.
 Desmon. 393.
 Deycke. Nährböden. 581. 582.
 Diagnosticierung der Arten. 22. 90.
 " pathogener Bakterien. 304—306.
 " des Typhusbacillus, s. Typhusbacillus.
 " des Cholera vibrio. 666—680.
 Diastatische Fermente. 76.
 Dicke der Bakterienzellen. 8. 140.
 Differenzierung der Färbung. 148. 157.
 Diffusionsströme, Wirkung bei der Entfärbung und der Desinfektion. 163. 48.
 Digestor. 41.
 Diphtherie. 576. 340. 345.
 " Morbidität und Mortalität. 595.
 " und Diphtheritis. 576.
 " septische. 577.
 " Serumtherapie. 591—596. 393 ff.
 " lokale Behandlung. 596.
 " Bekämpfung. 585.
 Diphtherieantitoxin. Quantitativer Nachweis. 357.
 " Eigenschaften. 361. 362.
 " Ausscheidung. 364.
 Diphtherie - Antitoxinlösung - Schering. 362.
 Diphtheriebacillus. 576—600. Taf. X, Fig. 57, 58.
 " Geschichte, Vorkommen. 576 bis 581. 315. 318. 833.
 " Morphologie. 577.
 " Verzweigung. 25. 577.
 " Künstliche Kultur. 580—585. 244.
 " Sporenbildung, Resistenz. 583.

- Diphtheriebacillus. Giftbildung. 585 bis 587. 315.
 „ Veränderlichkeit des Giftes. 354. 356. 587.
 „ Infektion resp. Intoxikation, pathologischer Befund. 588—589. 592.
 „ Immunisierung resp. Giftfestigung. 590—593. 340. 345. 347. 350. 352.
 „ Immunität, Vererbung. 364.
 „ Agglutination. 597.
 „ Färbungsverhalten. 598. 178.
 „ Pseudodiphtheriebacillus. 597 bis 599.
 Diphtheriegift, Resistenz gegen Erhitzung. 331.
 Diphtherie-Normalgift. 587.
 Diphtherische Lähmungen. 589.
 Diplobacillenconjunctivitis. 756.
 Diplobacillus von Morax und Axenfeld. 755.
 Diplococcus intracellularis meningitidis. 756—761. 177. 744.
 „ lanceolatus. 746.
 „ pneumoniae. 746—751. 369. 721. 743. 760. Taf. XIV, Fig. 79, 80.
 Diplokokken. 13.
 Disposition, individuelle. 475. 587. 649.
 Dissociation, elektrolytische. 53.
 Doppelfärbung. 115. 127. 166. 168. 176. 458 ff.
 Dosierung von Bakterienmaterial. 314.
 v. Drigalski und Conradi. Nährboden. 532. 572.
 Druck, hoher. Einfluss auf Bakterien. 73.
 Druckpräparate. 131.
 Druse des Pferdes. 739.
 Ducrey'scher Bacillus. 769.
 Dünger. 81.
 Dünnschliffe. 288.
 Dunbar, Vibrio. 690.
 Durine. 808.
 Dysenterie, tropische. 802.
 Dysenterie-Amöben. 802 ff. 575.
 Dysenteriebacillen. 570 ff.
 Ebnersche Flüssigkeit. 146.
 Ehrlichsche Anilinwasserfarbstofflösungen. 159 ff.
 „ Blenden. 277.
 Ei als Nährboden. 211 ff. 654.
 „ spontanes Verderben. 212.
 Eiereiweiss-Nährböden. 714.
 Eigelb-Nährböden. 212.
 Eigenbewegung. 15.
 Einbettung. 145. 146.
 Einschliessen des Trockenpräparates. 117. 118.
 Einschlussmittel und mikroskopische Erscheinungsweise. 119.
 Einstellen des gefärbten Präparates. 123.
 „ des hängenden Tropfens. 100 ff. 105.
 Einteilung der Bakterien. 7.
 Eis, Bakteriengehalt. 289.
 Eisen im Nährboden. 198; siehe auch Eisengelatine.
 Eisenbakterien. 11. 30.
 Eisenchlorid als Desinfektionsmittel. 49.
 Eisengelatine. 198. 75.
 Eisenoxydgehalt der Bakterienzelle. 11. 23. 24.
 Eiskalorimeter. 33.
 Eiter, blauer, grüner. 633.
 „ Kultivierung von Bakterien aus. 245.
 Eiterpräparate, Färbung. 115.
 Eiterung. 721—735. 329. 480. 716.
 Eiterungen, phlegmonöse. 730. 710. 720.
 „ sekundäre. 726.
 Eiterungserregende Stoffe in der Bakterienzelle. 722. 480.
 Eiweissdifferenzierungsmethode, biologische. 382 ff.
 Eiweissfällung und Desinfektion. 54.
 Eiweissfreie Nährlösungen. 214. 28. 453.

- Eiweissgärung. 80. 308.
 Eiweisshaltiges Material, Färbung im
 Trockenpräparat. 115.
 Eiweisskörper, bakterienschädigende.
 331.
 „ giftige. 87. 315. 586.
 „ eiterungserregende.
 88. 329. 723.
 Eiweisspräcipitine, Eiweisskoaguline.
 385.
 Eiweissstoffe als Stickstoffquellen. 28.
 Elbvibrio. 691.
 Elbwasservibrien. 693.
 Elektrizität, Einwirkung auf Bakterien.
 73.
 Elsnersche Jodkalium-Kartoffelgela-
 tine. 530 ff.
 Emmerich, Bacillus. 567.
 Empfänglichkeit. 298. 304.
 Empfindlichkeitsbreite. 420.
 Empyem. 726.
 Encephalitis. 763.
 Endo, Nährboden. 534.
 Endokarditis. 727. 730. 744. 745.
 „ experimentelle. 727. 748.
 „ gonorrhoeica. 717.
 „ nach Pneumonie. 744.
 „ verrucosa bacillosa der
 Schweine. 604.
 Endogene Sporenbildung. 21.
 Endospore Arten. 21.
 Endständige Sporen. 20. Taf. V, Fig.
 25; Taf. VIII, Fig. 43.
 Entamoeba. 803.
 Enteritis. 730. 735.
 Entfärbung, Allgemeines. 155 ff.
 „ nach Gram. 171 ff.
 Entfärbungsmittel. 148. 162. 163.
 Entgiftung. 51. 67.
 Entkalkung. 146.
 Entwässerung der Schnitte. 148. 152.
 179.
 Entwicklungshemmung. 34.
 Enzyme, Bildung durch Bakterien. 76.
 „ Resistenz gegen Erhitzung.
 331.
 „ Nachweis. 77. 234.
 Eosin. 113. 128.
 Eosin-Methylenblau. 128.
 Epidermis, Färbung. 179.
 Epidermiszellenfragmente, Färbung.
 464.
 Epithelioma contagiosum. 812.
 Epithelschädigende Sera. 380.
 Epitoxoide. 356.
 Erde, s. Boden.
 Erdebacillus, s. Wurzelbacillus.
 Erkrankung. 297.
 Erschöpfung des Nährbodens. 18.
 Erschöpfungshypothese. 328.
 Erysipel. 718. 603. 605. 726. 727. 748.
 Erysipelstreptokokkus. 718—721. 733.
 Taf. XIII, Fig. 77.
 Erysiphe. 784.
 Erythrobacillus. 852.
 Esmarch, Rollkultur. 247. 241.
 Taf. V, Fig. 27.
 Essiggärung. 79. 843.
 Essigpilz. 843.
 Essigsäure als Entfärbungsmittel. 163.
 „ zur Abspülung gefärbter
 Trockenpräparate. 117.
 Essigsaures Kali als Einschlussmittel.
 119.
 Etikettierung der Präparate. 120.
 Eurotium. 784.
 Eutertuberkulose. 477.
 Exantheme, akute. 307. 308.
 Fadenpilze, s. Schimmelpilze.
 Fadenreaktion. 374.
 Fadenziehendwerden des Brotes. 819.
 Fäces, Desinfektion. 57. 644.
 Fäcesbakterien, s. Darmbakterien.
 Fäcesplatten. 672.
 Fällung, chemische von Bakterien. 552.
 „ biologische „ „ 552.
 Färbbarkeit, leichte und schwere. 162 ff.
 Färbbarkeitsskala. 148.
 Färbung des Protoplasmakörpers. 9.
 18. 113. 124. 180.
 „ der Membran, Hülle, Kapsel.
 124. 140. 141. 180. 400 ff.
 115.
 „ absterbender Bakterien. 18.
 125.
 „ des Trockenpräparates.
 112 ff. 155 ff.

- Färbung bei höherer Temperatur. 131.
 152. 158. 165. 460 ff. 468.
 " der Schnitte. 146 ff. 156 ff.
 " Allgemeines. 154 ff.
 " Intensität derselben. 158 ff.
 " intensive. 165.
 " der Sporen. 167—172.
 " der Geisseln, s. Geisselfärbung.
 " nach Gram. 171 ff.
 " lebender Bakterien. 112.
 " vitale. 132.
 Fäulnis. 79. 707.
 " postmortale. 294. 300.
 Fäulnisalkaloide. 87.
 Farbenbild. 105.
 Farbblösungen. 113 ff. 137. 154 ff.
 Farbstoffe zum Färben. 97. 112 ff.
 Farbstoffniederschläge. 114. 300.
 Farbstoffproduktion. 11. 37. 89. 234. 725.
 Faulbrut der Bienen. 777.
 Favuspilz. 786. 219.
 Febris recurrens. 774.
 " intermittens. 788.
 " malariformis. 799.
 Feldmaus, Infektion. 312.
 Feldmausplage. 616.
 Felle, Desinfektion. 45.
 Fermente, s. Enzyme.
 Fett in Bakterien. 11. 458. 459. 511.
 " im Nährboden. 459.
 Fettkrystalle, Färbungsverhalten. 464.
 Fettspaltung durch Bakterien. 79.
 Fibrinfärbung. 181.
 Ficker, Luftuntersuchungsmethode. 268.
 Filter, bakteriendichte. 256.
 Filterbakterien. 287.
 Filterschliffe. 288.
 Filtration der Luft. 267 ff.
 " des Wassers. 286 ff.
 " keimfreie von Kulturen. 256.
 Filtrierende Eigenschaft des Bodens. 291. 852.
 Fingerfleckversuch. 163.
 Finkler, Vibrio. 695—698. 655. 656. 665. 687. 692.
 Fischen von der Platte. 231—233. 240.
 Fischtuberkulose. 498.
 Fixateur. 393.
 Fixierung des Trockenpräparates. 109.
 Flachsbröste. 78.
 Flagellata. 804.
 Flecktyphus. 307.
 Fleisch, leuchtendes. 857.
 Fleischextrakt. 188. 199.
 Fleischsorten, biologische Differenzierung. 385.
 Fleischvergiftungen. 702 ff. 557. 709.
 Flemmingsche Lösung. 511.
 Fliegender Brand. 434.
 Flimmerbewegung. 16.
 Fluorescenz durch Bakterien. 89. 855.
 Fluoreszierende Bakterien. 855. 634.
 " " Gram-färbung. 177.
 Flusswasser, baktericide Wirkungen. 645.
 " Reinheitsgrad. 289.
 Forellenseuche. 32.
 Form. 7 ff. 21 ff. 638.
 Formaldehyd. 58 ff. 262.
 Formalin. 59. 45. 97. 262.
 " zur Konservierung der Gewebsstruktur etc. 144.
 Formalinmethode (Hauser). 262.
 Formkonstanz. 22.
 Formol. 59.
 Formtypen. 7.
 Formverhältnisse. 21.
 " Beeinflussung durch Lagerung. 22.
 Fretchenseuche. 614.
 Friedländer, Bacillus, s. Bacillus pneumoniae.
 " " Gruppe derselben. 752.
 Fruchtformen. 18.
 Fuchsin. 113.
 Fucus crispus als Nährboden. 803.
 Furunkel. 725. 310. 318.
 Gärung, alkoholische. 868.
 " ammoniakalische, s. Ammoniakalische Gärung.
 Gärungen. 77.

- Gärungskölbchen. 204. 234. 254.
 527—530. 561.
 " zur Prüfung des
 Sauerstoffbedürf-
 nisses. 254.
 " zur Anaërobie-
 kultur. 255.
- Gärungsprobe. 527.
- Gaffkysche Tabelle. 465.
- Gallengangsentzündung, eitrige. 564.
- Gallerthülle. 14.
- Gasbacillus. 438.
- Gasentwicklung bei Bakterienwachs-
 tum. 77. 204. 225. 234. 560.
- Gasphlegmonebacillus. 438. 842.
- Gasreaktion. 281.
- Gastro-entërite cholérique. 680.
- Geburtsrauschbrand. 432.
- Geflügelcholera. 607.
- Geflügeldiphtherie. 576.
- Geflügelpest. 607.
- Geflügelpocken. 812.
- Geflügeltuberkulose, s. Hühnertuber-
 kulose.
- Geflügeltyphoid. 607.
- Gefriermikrotom. 144.
- Gegenfärbung. 166; s. auch Doppel-
 färbung.
 " bei der Gramschen
 Methode. 176.
- Gehirn, antitoxische Wirkung gegen
 Tetanusgift. 366.
- Gehirnnährböden. 452.
- Geisselbüschel. 17. Tafel III, Fig. 14
 bis 16, 18.
- Geisselfäden. 16. Taf. III, Fig. 13—18;
 Taf. IV, Fig. 19—21;
 Taf. VIII, Fig. 44;
 Taf. IX, Fig. 50, 53;
 Taf. X, Fig. 61, 62.
 " Darstellung. 132 ff. 161.
- Geisselfärbung nach Koch. 133.
- " Loeffler. 133 ff.
- " van Ermen-
 gem. 141.
- " Bunge. 135.
- " Peppler. 141.
- " Bowhill. 141.
- " McCrorie. 141.
- Geisselfärbung nach de' Rossi. 141.
- " Welcke. 142.
- " Zettnow. 142.
- Geisselpräparate, Wirkung des Alko-
 hols auf gefärbte. 156.
- Gelase. 76.
- Gelatine, Verflüssigung durch Bakte-
 rien. 76. 224. 227.
- " Gehalt an Tetanuskeimen.
 417.
- " als Haemostaticum. 417.
- Gelatinekultur (Hansen). 185.
- Gelatinesorten, verschiedene. 188.
- Gelatinestichkultur, s. Stichkultur.
- Gelbfieber. 813. 307. 812.
- Gelenkaffektionen bei Pneumonie.
 744.
- Gelenkeiterungen. 726.
- Gelenkentzündungen, gonorrhöische.
 717.
- " metastatische. 730.
- " primäre. 745.
- Gelenkrheumatismus, akuter. 734. 737.
- Generatio aequivoca. 2.
- Genickstarre. 756.
- Gentianaviolett. 113. 179.
- Geschwindigkeit der Eigenbewegung.
 16.
- Gewicht, absolutes und spezifisches
 von Bakterien. 9.
- Gesetz von Guldberg und Waage.
 361.
- Gewöhnung der Bakterien an den Nähr-
 boden, s. Anpassung.
- " der Parasiten an das sa-
 prophytische Dasein. 306.
- " an Temperaturverhältnisse,
 s. Anpassung.
- Ghinda-Vibrio. 685. 686.
- Giemsa. Färbungsmethode. 793.
- Giessapparat (Koch). 221.
- Gifte, Behandlung von Tieren damit.
 316.
- Giftfestigkeit, Grad derselben. 348.
- Giftfestigung. 340.
- Giftigkeit, relative. 69.
- Giftpfeile. 416.
- Giftspektrum. 357.
- Giftzerstörung. 358—360.

- Gipsblocks, Gipsplatten als Kultursubstrat. 867. 829.
- Glaciale Bakterien. 33.
- Glasbänkchen. 222.
- Glasplatten, s. Platten.
- Glasspatel. 245.
- Gliedersporen. 21.
- Glimmerplatte, Anwendung bei Plattenkulturen. 252.
- Gloeococcus. 10.
- Glossina. 807. 809.
- Glycerin, kein Desinfektionsmittel. 49.
- Glycerin als Einschlussmittel. 119. 785.
- Glycerin-Agar. 201.
- Glycerin-Bouillon. 204.
- Glycerinspaltung durch Bakterien. 86.
- Glykoformal. 60.
- Gold, entwicklungshemmend. 64.
- Gonokokkus, s. Gonorrhoeokokkus.
- Gonorrhoe. 710.
- „ ascendierende. 717.
- Gonorrhoeokokkus. 710—718. 757. 758. 768. Taf. XIII, Fig. 75.
- Gramsche Methode. 171 ff.
- „ „ allgemeine Kautelen. 173 ff.
- „ „ für Deckglaspräparate. 180.
- „ „ Weigertsche Modifikation. 181. 153.
- „ „ Unnasche Modifikation. 181.
- „ „ Nicollesche Modifikation. 181.
- Gram-Günthersches Verfahren. 173—177.
- Gram-Weigertsche Färbungsmethode, s. Gramsche Methode.
- Granulobacillus. 841. 842.
- Granulobacter. 840.
- Granulosegehalt bei Bakterien. 11. 840. 847.
- Grasbacillus. 507. 508. 25.
- Griessches Reagens. 536.
- Grubersche Reaktion. 371. 541.
- Grüner Eiter. 633.
- Grundfärbung, s. Gegenfärbung.
- Grundwasser. 283. 291.
- Grundwasser. Bakteriengehalt. 291. 274.
- Gummiverschluss zur Aufbewahrung von Nährböden. 217.
- Gurken, saure. 838.
- Gymnobacteria. 17.
- Haare. Desinfektion. 45.
- Haarfragmente, Färbungsverhalten. 464.
- Haarzöpfe der Rauschbrandbacillen. 435.
- Hadernkrankheit. 409.
- Haemamoeba. 789. 797. 798.
- Hämoglobin im Nährboden. 764. 766.
- Hämoglobinophile Bakterien. 766.
- Hämoglobinurie der Rinder. 799.
- Hämolysinbildung durch Bakterienkolonien, Erkennung. 651. 736.
- Hämolysine. 334 ff. 341 ff. 377 ff. 394. 396.
- Hämolytischer Versuch. 335.
- Hämophile Bakterien. 766.
- Hämosporidien. 789.
- Hände, Desinfektion. 69. 70.
- Hängender Tropfen. 99 ff.
- „ „ Kultur in demselben 237. 248.
- Häutchenbildung in Bouillonkulturen. 236.
- Hagel. 270.
- Halibakterien. 279.
- Halteridium. 798. Taf. XV, Fig. 90.
- Hanfröste. 78.
- Hansensche Gelatinekultur. 185.
- Haptine. 389.
- Haptophore Gruppen. 389. 392.
- Harnstoffgärung. 79. 708. 845.
- Hausfilter. 288.
- Haut, Bakteriengehalt. 301.
- „ Infektion durch dieselbe hindurch. 309. 725.
- „ Ausscheidung pathogener Bakterien durch. 326.
- Hautbrand, trockener. 604.
- Hautpilze. 786.
- Havelwasservibrio. 691.
- Hefen. 8. Taf. XV, Fig. 87.
- „ farbige. 867.

- Hefen in der Luft. 269. 867.
 " pathogene. 787.
 " thermophile. 826.
 Hefereinkultur. 185.
 Hefewasser als Nährboden. 836. 845.
 Hefezellen, Verhalten bei der Gram-
 schen Färbung. 179.
 Heilserum. 349 ff.
 " Konservierung. 349. 362.
 " Wertbestimmung. 353 ff.
 Heilung, künstliche von Infektions-
 krankheiten. 339 ff.
 " spontane. 345.
 " der Diphtherie. 347 ff. 592 ff.
 " der Streptokokkenkrank-
 heiten. 736.
 " des Tetanus. 428. 346.
 " der Tuberkulose. 479 ff.
 " im Reagensglase. 342.
 Heissluftsterilisationsapparat. 39.
 Heisswasser-Alkoholdeinfektion. 70.
 Heizvorrichtung für das Mikroskop. 258.
 Herdbildung. 318.
 Herpes tonsurans-Pilz. 786. 9. Taf. XV,
 Fig. 86.
 Herpetomonas. 805.
 Hesse. Luftuntersuchungsmethode.
 266.
 Heterolysine. 379.
 Heubacillus. 820. 21. 167. 169. 293.
 418. 421. Taf. IV, Fig. 23. 24.
 Hexamethylentetramin. 60.
 Heydenreichsche Schalen. 237.
 Hitzedesinfektion. 38 ff. 52.
 Hog-Cholera. 612. 329.
 Homogene Immersion. 93.
 Horngewebe, Darstellung von Mikro-
 organismen im. 130.
 Hospitalbrand. 599.
 Hühnercholera, Schutzimpfung. 321.
 343. 609—610.
 Hühnercholera-bacillus. 607—610. Taf.
 XIII, Fig. 73.
 Hühnerenteritis, infektiöse. 610.
 Hühnerpest. 811.
 Hühnerspirillose. 776.
 Hühnertuberkulose. 493—498. 442. 471.
 Hülle der Bakterienzelle. 9. 14; s. auch
 Kapsel.
 Hülle, Färbung, s. Färbung.
 Humor aqueus als Nährboden. 399.
 Hundswut. 307. 323. 326. 338. 344.
 345. 347. 812.
 Hygroskopische Feuchtigkeit, Rolle
 bei der Dampfdesinfektion. 44.
 Hyphen. 784.
 Ichthyotoxin. 342.
 Jequirity-Ophthalmie. 365. 589.
 Jewell-Filter. 287.
 Ikterus und Widalsche Reaktion.
 546.
 Immersion. 92. 93. 94.
 Immersionsöl. 93.
 Immunisierung, künstliche. 319 ff.
 " aktive. 364.
 " passive. 365.
 " auf chemischem Wege.
 329 ff.
 " von Bakterien. 376.
 Immunisierungseinheit. 353.
 Immunisierungsmethoden. 348.
 " gegen Diph-
 therie. 590 ff.
 " kombinierte.
 414.
 Immunisierungswert des Blutserums.
 348. 351.
 " der Milch. 363.
 Immunität. 319 ff.
 " Eigenschaft des Blutserums
 bei erworbener. 337 ff.
 " natürliche. 336. 339.
 " Vererbung. 364.
 " echte. 365.
 " lokale. 365.
 Immunitätseinheit. 355.
 Immunitätsgrad. 348.
 Immunitätsreaktion, spezifische (R.
 Pfeiffer). 539. 659.
 Immunitätssteigerung. 350.
 Immunkörper. 391. 393. 394 ff.
 Impetigo. 726.
 Impfstich. 233.
 Impfstoff. 320.
 Impfstrich. 235. 244.
 Impfung (Schutzimpfung). 319 ff.
 Inaktivierung. 391.

- Individualisierung, s. Agglutination.
 Indolbildung durch Bakterien. 85. 526.
 562—563. 663—665.
 Infektiöse Bakterien. 316.
 Infektion. 297 ff.
 „ natürliche. 309.
 „ künstliche. 309—314.
 „ gemischte. 307.
 „ sekundäre. 307. 731.
 Infektionskrankheiten. 297.
 Infektionsmodi. 310 ff.
 Infektionspforten. 310.
 Influenzabacillus. 761—766. 178. Taf.
 X, Fig. 56.
 Infusorienerde, Filter aus. 256. 288.
 Inhalationstuberkulose. 476.
 Injektionsspritze. 311.
 Inokulationstuberkulose. 474.
 Inoskopie. 467.
 Insekten als Krankheitsüberträger.
 309.
 Infektion, lokale von Brunnen. 237.
 Institut für experimentelle Therapie
 (Serumforschung und Serumprüfung).
 354. 362. 594.
 Instrumente, chirurgische, Desinfek-
 tion. 71.
 Intoxikation. 87. 299. 315. 338.
 „ Verwechslung mit In-
 fektion. 315. 537.
 „ Kombination mit Infek-
 tion. 315. 319. 338.
 Invertierende Fermente. 76.
 Involutionerscheinungen. 18.
 Jod, Färbung des Protoplasmakör-
 pers. 9.
 „ als Reagens auf Granulose. 11.
 „ als Desinfektionsmittel. 49. 56.
 „ Färbung von Tuberkel- und
 Leprabacillen. 470.
 Jodkalium-Kartoffelgelatine, s. Els-
 ner.
 Jodococcus. 846. 847.
 Jodoform. 63.
 Jodtrichlorid, relative Giftigkeit. 69.
 Ionen. 53.
 Joos. Nährboden. 582.
 Isolierungsmethoden. 186. 217 ff.
 Isolysine. 379. 396.
- Kälte, Wirkung auf Bakterien. 35.
 521.
 Kältetrennung. 394.
 Käse. 478.
 Käsespirillum. 697.
 Kahlmhäute. 14.
 Kaiserlingsche Konservierungs-
 methode. 144.
 Kalbslungenbouillon. 452.
 Kali-Rotreaktion. 613.
 Kaliumpermanganat als Desinfektions-
 mittel. 49. 55.
 Kalk als Desinfektionsmittel. 57. 644.
 Kaltblüter. Antitoxinproduktion. 352.
 Kaltblütertuberkulose. 498 ff.
 Kanadabalsam. 117. 96.
 Kanalwasser. 271. 824.
 Kaninchen, Infektion. 312. 313.
 Kaninchensepticaemie. 610. 853.
 Kapselbacillen. 752.
 Kapselbacillus (R. Pfeiffer). 754.
 753.
 Kapselbakterien. 10.
 Kapseln, Verhalten bei der Färbung,
 s. Färbung.
 „ mikroskopische Darstellung
 spec. beim Milzbrandbacil-
 lus. 400 ff. 115.
 „ der Pneumoniebakterien. 741.
 747. 751. 752.
 Karbolfuchsin. 160.
 Karbolheilserum. 349. 362.
 Karbolöl, Verhalten gegen Bakterien.
 49.
 Karbolsäure als Desinfektionsmittel.
 49. 65.
 „ relative Giftigkeit. 69.
 „ rohe. 56.
 „ Resistenz des Typhus-
 bacillus gegen. 525.
 „ mit Kochsalzzusatz. 55.
 Karbolsäurefuchsinlösung, s. Karbol-
 fuchsin.
 Karbolsäuremethylenblaulösung, siehe
 Kühne.
 Karbolsäuremethylviolett. 160.
 Karbonate als Kohlenstoffquellen. 27.
 Karbunkel, eitriger. 729.
 Karies der Zähne. 318.

- Karminfärbung der Bakterien. 9.
 Kartoffel, chemische Reaktion. 211.
 36. 524.
 " Vorbereitung zu Kultur-
 zwecken. 207 ff.
 " alkalisierte. 211.
 " angesäuerte. 211. 560.
 " Kultur nach Koch. 207 ff.
 " " " Esmarch. 209.
 " " " Bolton, Glo-
 big, Roux.
 210. 234.
 " Impfung. 236.
 Kartoffelbacillen. 817 ff.
 Kartoffelbacillus, roter. 819. 41. 826.
 Kartoffelbrühe. 452.
 Kartoffelgelatine. 198. 529. 530.
 Kefir. 478.
 Keimung der Spore. 20.
 Keratomyces aspergillina. 784.
 Kern der Bakterienzelle. 9.
 Kernfärbung. 113.
 " (Weigert). 150.
 Kernteilungsfiguren. 178.
 Kesselbrunnen. 292.
 " bakteriologische Unter-
 suchung. 274.
 Kettenbildung bei Bakterien. 13.
 Kettenkokken. 13.
 Keuchhusten. 767. 307.
 Kieselssäure als Nährboden. 216. 82.
 827.
 Kinderdiarrhöen. 834.
 Klassifizierung. 7. 17. 229.
 Klatschpräparat. 228.
 KleinfILTER. 288.
 Knochen, Schnittuntersuchung. 146.
 Knochenarten, biologische Differen-
 zierung. 386.
 Knöllchenbakterien. 28.
 Knotenkrankheit. 434.
 Knotenrotlauf. 604.
 Knuderosen. 604.
 Koagulationsnekrose. 448.
 Koagulin. 376. 385.
 Koch, Plattenkulturmethode. 217 ff.
 Koch-Weeksscher Bacillus. 768.
 Kochsalz, Wirkung auf Bakterien. 55.
 Kochsalzagar. 624.
 Kochsalzgelatine. 197. 857.
 Kochsalzlösung, physiologische. Schäd-
 igende Wirkung auf Bakterien. 47.
 Köpfchenbakterien. 20.
 Köpfchensporen. 20.
 Körpersäfte, baktericide Eigenschaften
 derselben. 330 ff.
 Koffeinnährböden. 535.
 Kohlensäure als Kohlenstoffquelle. 27.
 " Stoffwechselprodukt.
 75. 78. 30.
 " ein Gift für Bakterien.
 250.
 " zur Anaërobiekultur.
 250.
 Kohlensäure Alkalien als Desinfek-
 tionsmittel. 57.
 Kohlenstoffquellen der Bakterien. 27.
 214 ff.
 Kokken. 7. 12.
 Kokkobacillus. 767.
 Kollodiumsäckchen. 317.
 Kolonien auf der Platte. 223 ff.
 " primäre, sekundäre. 226.
 " innerhalb des festen Nähr-
 bodens, nach Saul. 243.
 Kommabacillen. 15. 637 ff.
 " vereinzelt in Fäces.
 669.
 " in Wasser. 678 ff.;
 s. auch Wasser-
 vibrionen.
 Kommabacillus der Cholera; s. Cho-
 leravibrio.
 " von Deneke, s. De-
 neke.
 " " Finkler u. Prior,
 s. Finkler.
 " " Miller. 698.
 Komplemente. 391 ff.
 Komplementablenkung. 395.
 Komplementoid. 394.
 Kondensationswasser. 203.
 " Beseitigung bei
 Agarschälchen-
 kulturen. 242.
 244. 674.
 Kondensationswasserimpfung zu Iso-
 lierungszwecken. 246.

- Kondensor, s. Abbe.
 „ herausklappbarer. 104. 224.
 Konglomerierung. 542.
 Konservierung von Kulturen. 246—247.
 732. 747.
 „ der Virulenz. 732.
 Kontagiosität. 305.
 Kontaktpräparat. 228.
 Kontaktthermometer. 259.
 Kontrastfärbung. 165. 168. 176.
 Kontusionstuberkulose. 474.
 Kopula. 393.
 Krankheitserregung. 298. 30. 89.
 R. Kraussches Phänomen. 375.
 Krebspest. 778.
 Kreideboden. 836. 828.
 Kreolin. 56. 69.
 Kresapolin. 56.
 Kresole. 56. 57.
 Kresolin. 56.
 Kresolseifenlösung. 56. 57.
 Kresolwasser. 57.
 Kryophile Bakterien. 33.
 Kühne. Karbolmethylenblaulösung.
 162.
 Kugelbakterien. 7.
 Kugelgestalt des Mikrokokkus. 12.
 Kuhpockenimpfung. 320.
 Kultur in vivo. 317.
 Kulturbedingungen. 27 ff.
 Kulturen, homogene. 374. 492.
 Kulturmethoden. 217 ff.
 Kupfer, entwicklungshemmend. 64.
 Kupferreaktion zur Prüfung von Su-
 blimatlösungen. 208.
 Kurzstäbchen. 13.
 Kyanolophie. 811.
 Labferment. 76. 834.
 Länge der Bakterienzellen. 8.
 Lageverhältnisse der pathogenen Bak-
 terien im Gewebe. 300.
 Lakmus zum Nachweis der Reduktion.
 255.
 Lakmusmilchzuckeragar. 281.
 Lakmusmolke als Nährboden. 86.
 Laktoserum. 383.
 Lampenlichtbeleuchtung. 124. 463.
 Landwirtschaft, s. Agrikultur.
 Langstäbchen. 13.
 Lase r. Bacillus. 617.
 Laverania. 789. 798.
 Leben, tierisches, ohne Bakterien. 569.
 Lebensäusserungen. 74 ff. 36.
 Lebensbedingungen. 36 ff.
 Lebenseigenschaften, Änderungen. 89.
 Lecithin. 390. 452.
 Leder, Verhalten bei der Dampfdes-
 infektion. 45.
 „ „ in feuchter, heisser
 Luft. 39.
 Leguminosenknöllchen. 28.
 Leprabacillus. 509—513. Taf. VIII,
 Fig. 48.
 „ Fundort. 509.
 „ Morphologie. 509.
 „ künstliche Kultur. 509.
 „ Sporenbildung. 510.
 „ Färbungsverhalten.
 510—512. 165. 166.
 179.
 „ Unterscheidung vom
 Tuberkelbacillus.
 511. 165.
 „ Infektion. 512.
 Leptothrix. 846. 14.
 „ Sporenbildung. 20.
 „ buccalis. 846.
 „ gigantea. 847.
 „ innominata. 846.
 Leuchtbacillus, einheimischer. 857.
 Leuchtbakterien. 856. 89. 197.
 Leukaemie, infektiöse der Hühner. 609.
 Leukocidin. 88. 342. 727. 728.
 Leukocyten, Abtötung durch Blut-
 serum. 336.
 „ Anlockung. 329.
 Leukocytose. 724.
 Leukomaie. 87.
 Leukotoxische Sera. 380.
 Licht, Einfluss auf Bakterien. 27. 71.
 278. 323. 406. 455.
 „ „ „ Virulenz. 322.
 Lichtquelle. 102.
 Lissaboner Vibrio. 700. 695.
 Lister. Verdünnungsmethode. 185.
 Lokalisation der pathogenen Bakterien
 im Tierkörper. 317—319.

- Loeffler. Blutserum. 580. 581.
 " Methylenblaulösung, s.
 Methylenblau.
 Lophotricha. 17.
 Luft, heisse, als Desinfektionsmittel.
 38. 43.
 " Keimreichtum. 269.
 " als Einschlussmittel. 119. 133.
 Luftkeime, Verunreinigung der Kul-
 turen durch. 223.
 Luftuntersuchung, bakteriologische.
 264 ff.
 Lumbalpunktion. 467; s. auch Spinal-
 punktion.
 Lungenmilzbrand. 409.
 Lungenschwindsucht. 441. 475.
 Lungenseuche. 811. 317.
 Lungensteine. 469.
 Lustgarten. Bacillus. 812.
 Lymphadenitis. 729.
 Lymphangitis. 729.
 Lymphdrüseneiterungen. 726.
 Lysol. 48. 56.

Madurafuss. 782.
 Mäusemilzbrand. 325.
 Mäusesepticaemiebacillus. 602—604.
 Taf. XII, Fig. 71, 72.
 Mäusetyphus. 615. 557.
 Mäusezange. 312.
 Magensarcine. 854.
 Magensekret, Wirkung auf Bakterien.
 643.
 Magenta. 113.
 Maja. 366.
 Mal de caderas. 808.
 " rouge. 604.
 Malachitgrün als Desinfektionsmittel.
 64.
 " -Agar. 534.
 Maladie des trieurs de laine. 409.
 Malaria. 788 ff. 308.
 " Bekämpfung. 796.
 Malariaebacillus. 300.
 Malariaprotozoen. 788 ff. 798. 128.
 Taf. XV, Fig. 88, 89.
 Malignes Ödem, Bacillus. 429—433.
 842. Taf. VII,
 Fig. 41, 42.
- Malignes Ödem, Bacillus, Fundort.
 429. 293.
 " " " Morpholo-
 gie. 429.
 " " " künstliche
 Züchtung,
 Sporen-
 bildung.
 " " " 430—431.
 " " " Infektion.
 431—433.
 " " " Immunisie-
 rung. 433.
 329.
 " " " Agglutina-
 tion. 433.
 " " " Färbungs-
 verhalten.
 178. 430.

 Mallein. 517.
 Malleus, s. Rotz.
 Maltafieber. 771.
 Mammaabscess. 726.
 Mannitgärung. 78.
 Mannitnährböden. 571.
 Margarine. 478.
 Martinsche Bouillon. 436.
 Masern. 307.
 Maserndiphtherie. 577.
 Massaua-Vibrio. 685. 359. 651.
 Mastigophora. 804.
 Mastzellen. 153. 300.
 " Färbung nach Gram.
 179.
 Maturation. 791.
 Maul- und Klauenseuche. 810. 344.
 Maus, Infektion. 312. 313.
 Meeresbakterien. 272. 278. 279.
 Meerestiefe, Bakterien. 278.
 Meerschweinchencholera. 646. 652 ff.
 Melanaemie. 791.
 Melanin. 791.
 Membran der Bakterienzelle, s. Hülle.
 Meningitis. 564. 844.
 " cerebrospinalis. 756 ff. 726.
 743. 744. 762.
 " nach Pneumonie. 744.
 " bei Typhus. 550.
 " tuberkulöse. 467.

- Meningitis, experimentelle. 748. 760.
 765.
 Meningococcus. 746. 757.
 „ und Pneumococcus. 751.
 „ intracellularis. 756.
 Merismopedia. 12.
 Merkaptan, Bildung durch Bakterien. 76.
 Messung, mikroskopische. 8.
 Metalle, entwicklungshemmende Wirkung. 64.
 Metastasenbildung. 318. 730.
 Methan als Stoffwechselprodukt. 843.
 844. 75.
 Methangärung. 843.
 Methylenazur. 116. 129.
 Methylenblau. 113. 114.
 „ zum Nachweis der Reduktion. 255.
 „ rotstichiges. 116.
 Methylenblau-Eosin. 129. 793.
 Methylenblaulösung, Loefflersche alkalische. 147.
 158.
 „ polychrome. 116.
 129.
 „ milchsaure. 132.
 „ Mansonsche Borax-. 793.
 Methylphenole. 56.
 Methylviolett. 113. 179.
 „ als Desinfektionsmittel. 63.
 Metschnikoff, Phagocytentheorie. 328.
 Micrococcus agilis. 852. 15.
 „ citreus. 853.
 „ ascoformans. 729.
 „ catarrhalis. 766.
 „ Melitensis. 771.
 „ meningitidis cerebrospinalis. 757.
 „ phosphoreus. 858.
 „ pneumoniae. 442.
 „ prodigiosus, s. Bacillus prodigiosus.
 „ tetragenus. 772. 12. Taf. XIII, Fig. 76.
 „ ureae. 845.
 „ „ liquefaciens. 845.
 Micromyces Hofmanni. 782.
 Microspira desulfuricans. 85.
 Microsporon furfur. 786.
 Mikroaërophile Bakterien. 31.
 Mikrobien. 1.
 Mikrobrenner. 168.
 Mikrokokken. 7. 12. 13.
 „ in der Luft. 269.
 „ einzelne resistente Zellen. 464.
 Mikrometer. 8. 276.
 Mikroorganismen. 1.
 Mikrophotographie. 97. 104 ff. 903.
 Mikroskop. 91 ff.
 Mikrotom. 96. 143 ff.
 Milch als Nährboden. 213. 236.
 „ Bakterien der. 832 ff.
 „ blaue. 847.
 „ Gerinnung durch Bakterienwachstum. 76. 531. 560. 835 ff.
 „ Haltbarer machen durch Pasteurisieren. 46. 833. 834. 835.
 „ „ „ Kälte. 835.
 „ „ „ Formalinzusatz. 833.
 „ saure. 835 ff.
 „ schleimige. 818.
 „ Sterilisierung. 834. 213. 456.
 „ „sterilisierte“ des Handels. 834.
 „ mit Tuberkelbacillen. 477.
 „ Übergang der Antitoxine in dieselbe. 363.
 „ mikroskopische Untersuchung auf Bakterien. 130.
 „ Typhusverbreitung durch. 553.
 Milchagar. 77.
 Milchbakterien, peptonisierende. 834.
 Milchgerinnung, spontane. 835 ff.
 Milchkotbakterien. 843.
 Milchsäure, infektionsbegünstigend. 424.
 Milchsäurebacillus. 835. 185. Taf. II, Fig. 9.
 „ von Huep p e. 838. 839.

- Milchsäuregärung. 835 ff.
- Milchsäuren, isomere, durch Bakterien gebildet. 78.
- Milchserum als Nährboden. 86. 531.
- Milchzucker, Vergärung durch Bakterien. 78. 560.
- Milchzucker-Agar. 201. 532.
- „ -Bouillon. 204.
- „ -Gelatine. 197.
- „ -Hefen. 868.
- Miller. Kommabacillus. 698.
- Milzbrand. Serumtherapie. 347.
- Milzbrandbacillus. 399—415. Taf. V bis VII, Fig. 28 bis 40.
- „ Fundort. Allgemeines. 399—400. 306.
- „ Vorkommen in Wasser, in Abwässern. 408.
- „ Morphologie. 400 bis 403. 13. 14.
- „ Kapseln. 400—403. 115. 10.
- „ Schleifen. 407. 413.
- „ künstliche Züchtung. 403—404. 228. 229.
- „ Züchtung auf sublimathaltigem Nährboden. 36. 34.
- „ Züchtung auf kaliumbichromathaltigem Nährboden. 407.
- „ Verhalten der vegetativen Formen gegen Desinfektionsmittel etc. 49. 52. 69. 406.
- „ Sporenbildung. 404. 20. 167.
- „ Sporenkeimung. 405 bis 406. 20.
- „ Resistenz der Sporen. 406. 40. 49. 50. 51. 54. 55. 65. 71. 331.
- „ Verhalten der Sporen gegen chemische Desinfektionsmittel. 49—56. 65.
- Milzbrandbacillus. Präparierung der Sporen für Desinfektionsversuche. 50. 66.
- „ Asporogene Kulturen. 407.
- „ Involutionerscheinungen. 404. 18.
- „ Pathogenität. 408 ff.
- „ Abschwächung der Virulenz. 407. 322 ff.
- „ Infektionsmodi. 408 bis 412.
- „ Pathologisch - anatomischer Befund. 410—412.
- „ Immunität, Schutzimpfung. 411. 412. 413. 336.
- „ Blutserum immunisierter Tiere. 343.
- „ Agglutinierung. 414.
- „ Färbungsverhalten. 400—403. 115.
- „ Diagnostizierung. 400. 537.
- „ Nachweis in Staub, Haaren, Borsten etc. 405. 408.
- Milzbrandemphysem. 434.
- Mineralwässer. 290.
- Miquel. Luftuntersuchungsmethode. 268.
- Mischinfektion. 307.
- „ bei Tuberkulose. 441.
- Mistbacillus. 507.
- Mittelständige Sporen. 20.
- Molekularbewegung. 15.
- Molke, s. Milchserum.
- Monas prodigiosa. 850.
- Monilia candida. 787.
- Monotricha. 17.
- Morphologie. 7 ff.
- Moskitos, Untersuchung. 790.
- Mucorarten, pathogene. 783. 784.
- Multipartiale Sera. 397.
- Mundhöhle, Bakterien der. 846. 8. 14. 745. Taf. I, Fig. 1; Taf. XII, Fig. 69.
- Mundpilze. 846.

- Muskelzucker im Nährboden. 234.
 Mycel. 227. 784.
 Mycetoma. 782.
 Mycobacterium lacticola. 506.
 Mycoderma aceti. 843.
 Mycorrhizen. 28.
 Mycothrix. 14.

Nähragar, Darstellung. 199 ff.
 „ zur Wasseruntersuchung. 273.
Nährboden, fester. 184 ff.
 „ flüssiger. 184. 185.
Nährböden, zuckerfreie. 197. 201.
 „ Special-, Aufbewahrung. 217.
 „ gefärbte. 255. 532. 533. 534.
Nährbouillon, Darstellung. 203.
 „ Kultur in, s. Bouillonkultur.
 „ Martinsche. 436.
Nährgelatine, Darstellung. 188 ff. 271.
 639. 640.
 „ 25 proc. 195.
Nährgelatinen, verschiedene. 186. 193 ff. 672.
 „ mit hohem Schmelzpunkt. 194 ff.
 „ zur Wasseruntersuchung. 271.
Nährlösungen, eiweissfreie, s. Eiweissfreie Nährlösungen.
Nährstoff Heyden. 273. 451.
 Nagana. 807.
 Nagelkultur. 752.
 Narkotisierung der Versuchstiere. 311.
 Natur, Rolle der Bakterien im Haushalte derselben. 81.
 Neapler Cholerabacillus. 567.
 M. Neisser. Färbung der Diphtheriebacillen. 584.
 Nesselfieber. 604.
 Nesselsucht. 604.
 Neutralisation zwischen Gift und Serum. 357 ff.
 Neutralrot-Agar. 533.
 Neu-Tuberkulin. 489.
 Nieren, Ausscheidung pathogener Bakterien durch. 326.
 Nitrate als Stoffwechselprodukte. 81.
 Nitratferment. 829. 82.
 Nitratreduzierende Bakterien. 82. 536. 562.
 Nitrifikation. 82. 827. 28. 216. 293.
 Nitritagar. 829. 83.
 Nitritferment. 827. 82. 216. 293.
 Nitritnachweis. 536.
 Nitritnährlösung. 830.
 Nitrobaeter. 829.
 Nitrobakterien. 827. 293. 82. 216.
 Nitromonas. 28.
 Nitrosoindolreaktion, s. Indolbildung.
 Nitrosomonas. 827.
 Noma. 580.
 Nordhafen-Vibrio. 684.
 Normalserum. 353.
 Nukleasen. 89.
 Numerische Apertur, s. Apertur.
 Nutrose. 532. 714.

Oberflächenstrichkultur. 235. 244. 302.
Oberflächenwasser. 284.
Obermüllerscher Bacillus, s. Bacillus typhoides.
Objektive. 91. 92 ff.
Objektmikrometer. 8.
Objekttisch. 92.
Objekträger. 95.
 „ hohlgeschliffene. 95.
 „ gefärbtes Präparat auf. 109.
Objekträgerkultur. 244.
 Ocean, Bakterien im. 278.
 Ödembacillus, s. Malignes Ödem.
 Öffnungswinkel. 93.
 Öl zum Sauerstoffabschluss. 252.
 Ölige Lösungen, keine Desinfektionsmittel. 46. 49.
 Ölimmersion, s. Immersion.
 Öse. 314.
 Ohrvene, Injektion in dieselbe. 312.
 Oidium albicans. 787.
 „ lactis. 867. Taf. XV, Fig. 85.
 Oidiumarten, pathogene. 783. 784. 786. 787.
 Okular. 91. 92. 107.
 Okularmikrometer. 276.
 Oligonitrophile Bakterien. 29.

- Olivenöl, Verhalten gegen Bakterien. 49.
 Ophthalmie, sympathische. 726.
 Osmosäure als Desinfektionsmittel. 49.
 Osmose. 332.
 Osteomyelitis acuta. 726. 730. 743. 745.
 Otitis media. 743. 726. 759.
 Oxalsäurebildung durch Bakterien. 79.
 Oxydation durch Bakterien. 79. 80. 82. 84.
 Oxydationsgärungen. 79.
 Ozaena. 753.
 Ozon als Desinfektionsmittel. 62. 286.
- P**aketkokken. 13. 854.
 Palmellen. 14.
 Panaritium. 726. 717.
 Panophthalmie. 822.
 Pankreatinverdauung des Sputums. 466.
 Papageientuberkulose. 471. 494.
 Paradyseuterie. 575.
 Paraffin zum Sauerstoffabschluss. 252.
 Paraffinmethode. 146.
 Paraformaldehyd als Desinfektionsmittel. 59.
 Pararosaniline. 179.
 Parasiten. 298. 299. 30.
 Parasitenträger. 554.
 Parasitische Arten. 30.
 Paratyphus. 556. 705.
 Paratyphusdiagnostikum. 545.
 Parietti. Isolierung des Typhusbacillus. 525.
 Parotiseiterung. 726.
 Pasquale. Vibrio, s. Massaua-Vibrio.
 Pasteursche Flüssigkeit. 214.
 Pasteur-Chamberlandsche Filter. 256. 288.
 Pasteurella. Pasteurellose. 607.
 Pasteurisieren. 46.
 Pastilli Hydrargyri bichlorati. 53.
 Patentthermometer. 259.
 Pathogene Arten. 399ff. 30.
 „ „ Diagnose. 304.
 „ Bakterien im Wasser. 278ff.
 „ „ „ Boden. 293.
 Pathogenität, Feststellung. 313.
 Pathogenitätsprüfung. 282.
- Pektingärung. 79.
 Penicillium. 866. 867.
 Pepsin, Anwendung in der mikroskopischen Technik. 127.
 „ Wirkung auf Bakterien. 643.
 Peptonisierende Bakterien der Milch. 834.
 „ Enzyme. 76.
 Peptonsorten, verschiedene. 189. 665.
 Peptonwasser (Peptonkochsalzlösung). 205. 664. 676. 679.
 Perforationsperitonitis. 563. 564.
 Perikarditis nach Pneumonie. 744.
 Peripleuritis. 726.
 Peripneumonie des Rindes. 811. 317.
 Peritonitis, eitrige, durch Bacillus pyocyaneus erzeugt. 635.
 „ durch Bacterium coli erzeugt. 563.
 „ durch Gonokokken erzeugt. 717.
 „ durch Streptokokken erzeugt. 735.
 „ durch Pneumokokken erzeugt. 745.
 „ nach Pneumonie. 744.
 Peritricha. 17.
 Perlsucht. 443 ff.
 Pest, Serumbehandlung. 630. 347.
 Pestähnliche Bakterien. 631.
 Pestbacillus. 619—634. 178. 25. Taf. XIII, Fig. 74.
 „ von Kitasato. 619. 623.
 Pestbeulen. 621.
 Peste bubonique. 621.
 Petri. Luftuntersuchungsmethode. 267 ff.
 „ Schälchenmethode. 237.
 R. Pfeiffer. Kapselbacillus, s. Kapselbacillus.
 „ spezifische Immunitätsreaktion, R. Pfeiffersches Phänomen. 368. 539. 659 ff. 675.
 Phagocyten, Phagocytose. 328.
 Phenol, reines, Verhalten gegen Milzbrandsporen. 50.
 „ als Entwässerungsmittel. 149.
 Phenolbildung durch Bakterien. 85.

- Phenole. 56.
 Phenolphthalein. 189.
 Philocytase. 393.
 Phlegmone. 601. 726.
 Phlegmonöse Eiterungen. 729. 720.
 Phloridzin. 516.
 Phosphoreszenz durch Bakterien. 89.
 556.
 Phosphoreszierende Arten. 856. 197.
 " Vibrionen. 690.
 Photobakterien. 856.
 Photodynamische Wirkung. 72.
 Phrynosin. 342.
 Pigmentbakterien. 89.
 Pikrinsäure. 113. 176.
 Pikrokarmün. 177.
 Pilzkultur. 186. 216. 784.
 Pincetten. 96.
 Pinsel zur Plattenaussaat. 245.
 Piorkowski, dünne Harngeleatine.
 523.
 Pipetten. 271.
 Piroplasma. Piroplasmen. 799 ff.
 Piroplasma bigeminum. 799. 344.
 Pityriasis versicolor. 786.
 Plague. 621.
 Plasma (von Blut, Eiter), Verhalten
 bei der Färbung. 115.
 Plasmahülle. 9.
 Plasmodium malariae. 788.
 Plasmolyse. 11. 126.
 Plasmoptyse. 332.
 Platindrähte. 96. 218.
 Platinlöfl. 290.
 Platinöse. 218. 96.
 Platinpinsel. 245.
 Platten zu Kulturzwecken. 221.
 Plattenkolonien. 223 ff.
 Plattenkulturmethode. 217 ff. 302.
 Plattentasche. 221.
 Plautsche Angina. 601.
 Pleomorphie. 23.
 Pleuritis. 726.
 " nach Pneumonie. 744.
 Pneumococcus. 746. 751. 25.
 Pneumokokkensepticaemie beim Men-
 schen. 743.
 Pneumonie. 741. 345. 636.
 Pneumonie, bacilläre käsige des Rin-
 des. 503.
 " bei Typhus. 550.
 Pneumoniebakterien. 741—753.
 Pneumoniemikrokokkus. 741 ff.
 Pneumonomycosis aspergillina. 784.
 Pocken. 307. 308.
 Polbakterien. 767.
 Polfärbung. 623.
 Polychromophilus. 799.
 Polymitus. 798.
 Polyvalente Sera. 397. 737.
 Porcellanfilter, Porcellankerzen. 256.
 288.
 Präcipitin. 376. 382 ff.
 Präpariermikroskop. 232.
 Princip der maximalen Beleuchtung.
 122—124.
 Prophylaxis, Bedeutung der Bakterio-
 logie für dieselbe. 3.
 Prostatitis, eitrige. 564.
 Proteine. 88. 329. 723.
 " mit Tuberkulinwirkung. 484.
 Proteinochrom. 86. 526.
 Proteolytische Enzyme. 76.
 Proteosoma. 797.
 Protens hominis capsulatus. 709.
 " mirabilis. 708.
 " vulgaris. 707. 709. 76. 139.
 330. 655. Taf. IV,
 Fig. 20.
 " " in Milch. 833.
 " Zenkeri. 708. 832.
 " in Wasser. 282.
 Protoplasmakörper. 9.
 " Färbung. 9. 124.
 125.
 Protozoide. 356.
 Protozoen, pathogene. 787 ff.
 " künstliche Kultivierung.
 803. 810.
 Provokationsverfahren. 716.
 Prüfung des Serums. 353 ff. 594.
 Pseudodiphtheriebacillus. 597. 584. 25.
 505.
 Pseudodysenterie. 575.
 Pseudoinfluenzabacillus. 766. 768.
 Pseudodödemabacillus. 431. 433.
 Pseudoperlsuchtbacillus. 508.

- Pseudorotz. 518.
 Pseudotuberkulose. 500—509. 517.
 " des Kaninchens. 500.
 Ptomaine. 87. 721.
 Puerperalfieber. 730. 738.
 Pukallsche Tonfilter. 256.
 Purpurbakterien. 27.
 Pustula maligna. 410. 502.
 Pyaemie. 318. 730.
 " puerperale. 730.
 Pyelonephritis. 564. 710.
 Pyocyanase. 89.
 Pyocyanin. 634.
 Pyoktanin. 63.
- Quecksilber**, entwicklungshemmend. 64.
 " eiterungserregend. 721.
 " -acetat, -cyanid, -nitrat, -sulfat als Desinfektionsmittel. 53.
 Quecksilberchlorid, s. Sublimat.
 Quecksilberkaliumhyposulfit, Desinfektionswirkung. 54.
 Quecksilberverbindungen, Desinfektionswirkungen. 51 ff.
 Quellwasser. 277. 283.
- Rachendiphtheroid**. 579.
 Radiumstrahlen. 73.
 Rasiermesser. 97.
 Rassenbildung. 74.
 Rattenbacillus (D a n y s z). 618.
 Rattenserum. 336.
 Rattenseuche. 622.
 Rattentrypanosoma. 805.
 Rauschbrandbacillus. 433 — 437. 842.
 Taf. VIII,
 Fig. 44.
 " Allgemeines, Fundort. 433 bis 435.
 " Pathologisch-anatomischer Befund, Morphologie. 434.
 " Künstliche Kultur. 434—436.
- Rauschbrandbacillus. Sporenbildung. 436.
 " Involutionsformen, Virulenz, Färbungsverhalten. 436.
 " Färbung nach Gram. 178.
 " Geisseln. 16. 139.
 " Infektion, Immunisierung. 436—437. 325. 330.
 Reagensgläschen, Vorbereitung. 191. 192.
 Reagensglaskulturen. 230 ff.
 Reagensglashalter zur Abimpfung von Rollkulturen. 239.
 Reagensglaspistill. 219.
 Reaktion, chemische des Nährbodens. 30. 86. 190. 199. 271. 639.
 Reaktionskörper. 61.
 Reaktivierung. 391.
 Rezeptoren. 387 ff.
 " freie. 392.
 Recurrensspirochaete. 774 — 776. 127. Taf. XII, Fig. 70.
 Reduktion durch Bakterien. 80.
 " Nachweis. 255.
 " von Nitraten durch Bakterien. 82. 536. 562.
 " von Sulfaten durch Bakterien. 85.
 Refraktarität. 319.
 Reibschale, sterilisierte. 219.
 Reinkulturmethoden von K o c h. 184 ff. 217 ff.
 Reinkultur, künstliche. 229 ff.
 " natürliche. 183.
 Reproduktive Formen. 20.
 Resistenz der Bakterien im Allgemeinen. 21.
 " " " gegen Säuren und Alkalien. 143.
 " " Sporen im Allgemeinen. 21. 38.
 " " Mikrokokken. 38. 47.
 " " Bacillen, Vibrionen. 38.

- Resistenz gegen Temperatureinflüsse, Prüfung. 34.
 „Resistenz“ der Tiere gegen Infektion. 343. 365. 609.
 Retentionshypothese. 328.
 Revolver (Objektivträger). 92.
 Rhinitis atrophicans foetida. 753.
 „ chronische. 751.
 „ fibrinosa. 580.
 „ gonorrhöische. 717.
 Rhinosklerombacillus. 754. 753.
 Rhizobium. 28.
 Rhizopoda. 802.
 Ricin. 340. 341. 358. 359. 363.
 „ und Antiricin. 341.
 Riesengeisseln. 435.
 Riesenzeile, tuberkulöse. 448. 496.
 Rinderpest. 307. 344. 812.
 Rinderseuche. 613.
 Rinderspirillöse. 776.
 Rindertuberkulose, Bacillus. 443 ff.
 „ Bekämpfung. 484.
 „ Häufigkeit. 478.
 Röhrenbrunnen. 292.
 „ bakteriologische Untersuchung. 275.
 Röntgenstrahlen. 73.
 Rohrzucker, Umwandlung in Traubenzucker. 76.
 Rollplatten, Rollröhrchen, s. Esmarch.
 Romanowsky'sche Färbung. 128. 10. 116. 793.
 Rosa Hefe. 867.
 Rosaniline. 179.
 Rosolsäure. 189.
 Rotlauf. 603 ff.
 Rotzbacillus. 514—518. 25. Taf. X, Fig. 55.
 „ Diagnostizierung. 516. 518. 536.
 „ Schwefelwasserstoffbildung. 75.
 Rotzlymphe. 517.
 Rotzreaktion (Straus). 516. 504.
 Rouget blanc. 604.
 „ des porcs, s. Schweinerotlauf.
 Rubin. 113.
 Rückfallfieber. 774.
 Ruhr, s. Dysenterie.
 Rundwurm. 517.
 Saccharomyces cerevisiae. 868.
 „ ellipsoideus. 868.
 Saccharomykose. 787.
 Säugetiertuberkulose. 340.
 Säuglingsdiarrhöe. 735.
 Säugung, Immunität durch. 363.
 Säure-Alkohol. 163.
 Säurefestigkeit. 164 ff. 458 ff. 465. 506. 511. 825.
 Säuregehalt des Nährbodens. 30.
 Säuren als Entfärbungsmittel. 163. 458.
 „ Produktion durch Bakterien. 86. 87.
 „ Resistenz der Bakterien gegen. 143. 30.
 „ Zusatz zu Desinfektionsmitteln. 52. 54. 56.
 Säuresublimat. 52. 208.
 Salmonella. Salmonellose. 607.
 Salomons'sche Kulturmethode. 185.
 Salpeterzerstörung. 83.
 Salzsäure als Desinfektionsmittel. 49.
 „ siehe auch Säure.
 Salzsäurealkohol. 163.
 Sanatol. 56.
 Sandfilter zur Luftuntersuchung. 267 ff.
 Sandfiltration des Wassers. 286 ff. 291.
 Sang de rate. 399.
 Saprol. 57.
 Saprophyten. 298.
 Saprophytische Arten. 815 ff. 30.
 Sarcina, Form. 13. 854.
 „ mobilis. 855.
 „ pulmonum. 854.
 „ ventriculi. 854.
 Sarcinarten in der Luft. 269. 853.
 Sarcine, bewegliche. 139. Taf. IV, Fig. 21.
 „ gelbe, orange, weisse. 853.
 „ gelbgrüne. 853. Taf. I, Fig. 5.
 Sauerstoff, Verhalten der Bakterien zu. 31. 72. 80 ff. 246 ff.
 „ Absorption durch aërobe Organismen. 252.

- Sauerstoffbedürfnis, Bestimmung. 253.
 254.
 Sauerstoffform. 31.
 Sauerstoffzehrung. 289.
 Schälchenmethode, s. Petri.
 Schafpocken. 812. 344.
 Schanker, weicher. 769.
 Scharlach. 307. 730. 734.
 Scharlachdiphtheritis. 576.
 Scheinfäden. 14.
 Schicksale der Bakterien im Tierkörper. 326 ff.
 Schildkröten - Tuberkelbacillus. 491.
 500.
 Schimmelpilze, Dicke der Zellen. 9.
 „ Aussehen auf der
 Platte. 227.
 „ pathogene. 783 ff.
 „ saprophytische. 866.
 „ Züchtung. 217. 186. 784.
 „ Färbung. 785.
 Schimmelpilzkeime in der Luft. 269.
 Schimmelpilzsporen, Färbungsverhalten. 464.
 Schizomyceten. 1.
 Schlafkrankheit. 809.
 Schlamm. 281. 842.
 Schlangenbiss, Serumbehandlung. 347.
 Schlangengift. 358. 390.
 „ Immunisierung. 340. 341.
 345. 346. 359.
 Schleimbeuteleitungen. 726.
 Schleimfäden. 142.
 Schleimhäute, Bakteriengehalt. 301.
 Schleimige Gärung. 78.
 „ Milch. 818.
 Schnellfiltration, amerikanische. 287.
 Schnittbehandlung. 142 ff. 547. 785.
 Schnittdicke. 146.
 Schnupfen. 743.
 Schotteliusse Methode. 675 ff.
 679 ff.
 Schräg erstarrter Nährboden. 203.
 Schraubenbakterien. 7.
 Schröpfkopf. 346.
 Schutzimpfung. 319 ff.
 Schutzpockenimpfung. 320.
 Schwebefällung. 160.
 Schwefelbakterien. 11. 30.
 Schwefelkarbolsäure, rohe. 56.
 Schwefelkörnchen im Bakterienprotoplasma. 11.
 „ bei Beggiatoa. 23.
 Schwefelkohlenstoff, kein Desinfektionsmittel. 49. 58.
 Schwefelquellen der Bakterien. 28.
 Schwefelwasserstoff als Stoffwechselprodukt. 75.
 „ Nachweis. 75.
 Schweflige Säure als Desinfektionsmittel. 58.
 Schweinepest, dänische. 613.
 Schweinerotlauf. 603—605. 343. 721.
 Schweinerotlaufbacillus, Abschwächung. 324.
 605.
 „ Diagnostizierung. 537.
 Schweineseuche, amerikanische. 612.
 329.
 „ deutsche. 611. 504.
 „ englische. 613.
 „ Immunisierung. 397.
 „ Marseiller. 613.
 Sedimentierung von Wasserbakterien. 273.
 Sedimentierungsmethode (Biedert). 465.
 Seeluft, Keimgehalt. 270.
 Segmentation. 792.
 Sehen, mikroskopisches. 101.
 Seidenfäden mit angetrockneten Sporen. 66. 50. 68.
 Seifenlösung als Desinfektionsmittel. 57.
 Seifenspiritus „ „ 70.
 Seitenkettentheorie. 388.
 Sektion. 301.
 Sekundäre Infektion. 307. 731.
 Selenigsäures Natrium. 256.
 Semmelform. 12.
 Sepsin. 708. 709.
 Septicaemia haemorrhagica. 606—618.
 343. 623.
 „ pluriformis. 606.
 Septicaemie. 317. 343.
 „ brasilianische. 777.
 „ hämorrhagische, beim Menschen. 753.

Septicaemische Bakterien. 316.
 Septische Infektion. 316. 730.
 Sera, polyvalente. 397. 737.
 Serodiagnostik. 541 ff.
 Seröse Überzüge, Verhalten bei der Gramschen Färbung. 179.
 Serum, s. Blutserum.
 Sérum antiabrique. 365.
 „ antihépatique. 381.
 „ antipesteux. 629.
 „ antivenimeux. 346. 361.
 „ nevrottoxique. 381.
 Serumexantheme. 595.
 Serumprüfung. 353 ff. 594.
 Serumtherapie, s. Blutserumtherapie.
 Sicherheitslampe. 258.
 Signierung der Präparate. 120.
 Silber, entwicklungshemmend. 64.
 Silbernitrat, eiterungserregende Fähigkeit. 721.
 „ als Desinfektionsmittel. 49.
 Simultanmethode. 414.
 Skorpiongift. 346. 390.
 Smegmabacillen. 513.
 Sodalösung als Desinfektionsmittel. 58. 71.
 Sommerdiarrhöen der Säuglinge. 834.
 Sonnenstäubchen. 269.
 Soorpilz. 787.
 Soyka. Plattenmethode. 240.
 Spaltpilze. 1.
 Spaltung. 1. 12.
 Spatel. 96. 150.
 „ zur Plattenaussaat. 245.
 Species. 2.
 Spermotoxische Sera. 380.
 Spiegel des Mikroskops. 103. 224.
 Spinalpunktion. 467. 759. 760. 809.
 Spindelform. 20.
 Spirillen, Form. 8. 14.
 „ Sporenbildung. 18.
 „ in Stühlen von *Cholera asiatica* und von „*Cholera nostras*“. 670—672.
 Spirillenagar. 860.
 Spirillenarten, Kommaformen dabei. 15.
 Spirillenbildung bei *Cholera*vibrionen. 638. 14.

Spirillenbildung bei dem *Vibrio Deneke*. 698.
 „ bei dem *Vibrio Finkler*. 696.
 „ b. dem *Vibrio Metschnikoff*. 681.
 Spirillentypus. 32.
 Spirillosen. 776.
 Spirillosis ovina. 777.
 Spirillum colossus. 863. 9.
 „ concentricum. 858.
 „ desulfuricans. 85.
 „ giganteum. 863.
 „ hachaizae. 671.
 „ marinum. 685.
 „ parvum. 288.
 „ rubrum. 858. 26.
 „ serpens. 861. 139. Taf. III, Fig. 16.
 „ sputigenum. 847. Taf. XII, Fig. 69.
 „ tenue. 863.
 „ tyrogenum. 697.
 „ Undula. 859. 25. 132. 133. 139. Taf. II, III, Fig. 12—14.
 „ „ majus, minus. 860.
 „ volutans. 862.
 Spirobacillus gigas. 864.
 Spirochaete anserina. 776.
 „ dentium sive denticola. 847. 670. Taf. I, Fig. 1.
 „ Obermeieri, s. *Recurrentispirochaete*.
 „ pallida. 812.
 „ plicatilis. 864.
 Spirochaeten, Millersche. 599.
 Spirulinen. 708. 832.
 Sporangium. 784.
 Sporen. 18.
 „ Verhalten bei der Färbung. 21. 126. 165. 166. 167 ff.
 „ Verhalten gegen hohe Temperaturen. 35. 38. 40. 41. 43.
 „ Verhalten bei der Dampfdesinfektion. 40 ff.
 „ Verhalten gegen Austrocknen. 47.
 „ Diagnose derselben. 126.

- Sporen in Gewebsschnitten. 301.
 Sporenbildung. 18.
 " bei Anaëroben. 19. 20.
 " endogene. 21.
 " verlangsamte. 324.
 Sporenfärbung. 167—171.
 " mit sporenschädigen-
 den Vorbehandlun-
 gen. 169.
 Sporenkeimung. 20. 821. 823.
 Sporenmembran. 20.
 Sporozoa. 789.
 Spotted fever. 801.
 Spritze, Kochsche. 311.
 Sprosspilze, Dicke der Zellen. 9.
 " in der Luft. 269. 867.
 " pathogene, s. Hefen.
 Sputumnährböden. 747.
 Sputumschnitte. 466.
 Sputumsepticaemie. 745.
 Stäbchenbakterien. 7.
 Stärkeagar. 77.
 Stärkegehalt bei Bakterien. 11.
 Stärke, Umwandlung in Traubenzucker.
 76.
 " Vergärung durch Bakterien. 77.
 Stäubchen, keimhaltige. 264. 476.
 Staphylococcus cereus albus. 722. 143.
 Taf. IV, Fig. 22.
 " " flavus. 722.
 " pyogenes albus. 729.
 " " aureus. 724ff.
 721. 742. Taf. I,
 Fig. 3.
 " pyogenes aureus, Resi-
 stenz. 40.
 " " citreus. 722.
 " pyosepticus. 338.
 Staphylokokken. 13.
 " pyogene. 722ff. 178.
 " Infektion. 310.
 " Resistenz. 47.
 Staphylolysin. 342. 727. 728.
 Stativ des Mikroskopes. 91.
 Stegomyia. 813.
 Sterigmen. 784.
 Sterilisation, Allgemeines. 37 ff.
 " der Gelatine etc. 193 ff.
 " diskontinuierliche. 193.
 Sterilisation des Blutserums. 206. 207.
 581.
 " der Milch. 213—214.
 " des Wassers. 285.
 Stickskultur. 231 ff. 235.
 " bei Anaëroben. 251. 254.
 Stickstoff, freier, Fixierung durch
 Bakterien. 28.
 Stickstoffbildung. 83. 84.
 Stickstoffquellen der Bakterien. 28.
 214 ff.
 Stinkgasspässe. 601.
 Stoffwechselprodukte. 75. 86. 88.
 " Immunisierung
 durch Einver-
 leibung der-
 selben. 329.
 " stinkende. 80.
 Stomatitis, ulceröse. 599.
 Strahlenkegel. 93.
 Strahlenpilz. 779.
 Straussche Rotzreaktion. 516. 504.
 Streptobacillus. 504. 505.
 " des Ulcus molle. 769.
 Streptococcus brevis. 732.
 " conglomeratus. 734.
 " des Erysipels, s. Erysipel.
 " enteritidis. 735.
 " equi. 739.
 " mitior. 735.
 " mucosus. 735. 746.
 " longus. 732.
 " lanceolatus Pasteuri.
 746.
 " pyogenes. 729—740. 742.
 317. 577. 578.
 581. 593. Taf. I,
 Fig. 4; Taf.
 XIII, Fig. 78.
 " " Immunisierung.
 396.
 Streptokokken. 13. 718 ff. 732 ff.
 " bei Lungenschwind-
 sucht. 441.
 " bei Pseudotuberkulose.
 502.
 " anaërobe. 735.
 " Verzweigung. 25.
 Streptokokkenkurve. 442.

- Streptokokkenkrankheiten, Serum-
therapie. 736.
- Streptokokkenserum. 736 ff.
- Streptothrix. 24. 509. 782. 783.
- „ Foersteri. 24.
- „ odorifera. 24.
- „ thermophile. 24. 826.
- „ chromogena. 24.
- „ madurae. 782.
- „ -Arten, säurefeste. 164.
- Strichkultur, s. Oberflächenstrich-
kultur.
- Strukturbild. 105. 106.
- Strumitis. 564. 726. 48.
- Sublamin. 70.
- Sublimat als Desinfektionsmittel. 50 ff.
62. 64. 66. 69. 111. 208.
221. 644.
- „ mit Zusatz von Chlornatrium,
Chlorkalium, Salzsäure.
52. 53.
- „ relative Giftigkeit. 69.
- Sublimatlösungen, saure. 53. 208. 221.
- „ Prüfung auf Subli-
matgehalt. 208.
- Substance sensibilisatrice. 393.
- Sulfate als Stoffwechselprodukte. 81.
- Sulfatreduzierende Bakterien. 85.
- Sulfidferment. 85.
- Sumpfgasgärung. 842.
- Surra. 806.
- Susserin. 606.
- Svinpest. 613.
- Swine fever. 613.
- Swine Plague. 613.
- Sycosis. 726.
- Symbiose. 715. 765.
- Syntoxoide. 356.
- Syphilis. 812.
- System, natürliches, künstliches. 7.
- Systematik. 7 ff.
- Tafelkokken.** 12.
- Tarbaganenpest. 622.
- Teilung. 1. 12.
- Teilungsrichtung. 12.
- Tellurigsaurer Natrium. 256.
- Temperatur, Einfluss auf die Färbung.
131. 158.
- Temperatur, Einfluss auf die Des-
infektion. 65.
- Temperaturen, Desinfektion durch
hohe. 38 ff.
- Temperaturmaximum, -minimum, -opti-
mum. 32.
- Temperaturverhältnisse, allgemeine.
32 ff.
- „ Anpassung
an. 34. 697.
- Teratologische Formen. 26.
- Terpentinöl als Desinfektionsmittel.
49.
- Terpentinöl, eiterungserregende Eigen-
schaft. 721.
- Tetanin. 425.
- Tetanolysin. 87. 342. 427.
- Tetanospasmin. 427.
- Tetanus, Heilung. 339. 346. 360. 428
bis 430.
- „ ascendens, descendens. 423.
- „ Serumbehandlung des Men-
schen. 346.
- Tetanusanitoxin. 339. 428. 346. 357.
361.
- Tetanusbacillus. 415—430. Taf. VIII,
Fig. 43.
- „ Allgemeines, Fundort.
415—418. 293.
- „ Reinkultur. 415—417.
- „ Stichkultur. 254.
- „ Morphologie. 416 bis
418.
- „ Sporenbildung, -resi-
stenz. 418. 21. 167.
- „ Färbungsverhalten.
419.
- „ Infektion, pathologi-
scher Befund. 417
bis 426. 315. 318.
338—340.
- „ Giftbildung. 421. 425
bis 427. 315. 338
bis 340.
- „ Giftwirkung. 420 ff.
350.
- „ Immunisierung. 427
bis 429. 339—341.
345. 349—354. 392.

- Tetanusbacillus, Immunität, Vererbung. 364.
 „ Serodiagnostik. 429.
 Tetanusgift, Resistenz gegen Er-
 hitzung. 426. 331.
 „ haltbares. 357. 421.
 „ Neutralisierung durch
 Gehirnsubstanz. 366.
 423.
 Tetanusheilkörper, s. Tetanusantitoxin.
 Tetanusnormalserum. 353.
 Tetragenus. 772. 12.
 Texasfieberseuche des Rindes. 799.
 344.
 Thalmann. Agar. 714.
 Therapie, Bedeutung der Bakterio-
 logie für dieselbe. 3.
 Thermen, Bakterien in. 825.
 Thermogene Bakterien. 74.
 Thermophile Bakterien. 824. 33. 279.
 293. 569. 845.
 Thermoregulator. 258—261.
 Thermostat. 258 ff.
 Thiobacillus. 84.
 Thymol. 48.
 Thymogelatine. 77.
 Thymusbouillon. 591.
 Tierhalter 311.
 Timotheebacillus. 507.
 Titer des Serums. 660.
 TO. 487.
 Tochtermann. Nährboden. 581.
 Tod der Bakterienzelle. 125.
 Toluidin. 112.
 Toluol. 587. 316.
 Tonfilter. 256. 288.
 Tonsillarabscess. 726.
 Tonsillen als Infektionspforte. 310.
 Toxalbumine. 87. 586.
 Toxine. 87.
 Toxische Bakterien. 316. 338.
 Toxoide. 356. 358. 391.
 Toxone. 357. 360. 361.
 Toxophore Gruppen. 390. 392.
 TR. 487.
 Trachom. 307.
 Transparenz von Kulturen. 235. 523.
 560.
 Traubenkokken. 13.
 Traubenzucker, Bildung durch Bak-
 terien. 78.
 „ im Fleischwasser.
 196. 234. 586.
 „ Vergärung durch Bak-
 terien. 77. 78. 527.
 „ -Agar. 201.
 „ -Bouillon. 204.
 „ -Gelatine. 196.
 Trauma und Infektion. 316. 474. 746.
 Trennungskölbchen. 255.
 Trichobacteria. 17.
 Trichophyton tonsurans. 786. Taf.
 XV, Fig. 86.
 Trimethylamin, Produktion durch den
 Bacillus prodigiosus.
 37. 850.
 „ infektionsbegünsti-
 gend. 424.
 Trioxymethylen. 59.
 Triphenylmethane als Desinfektions-
 mittel. 63.
 Tripperkokkus, s. Gonorrhoeokokkus.
 Trockenmethode, s. Unna.
 Trockenpräparat. 108 ff.
 „ Färbung nach Gram.
 180.
 Trockenschrank. 39. 221.
 Trockensystem. 93.
 Tröpfchen, keimhaltige, in der Luft.
 264. 476.
 Tröpfchenkultur (Lindner). 185.
 Trommelschlägerbacillen. 824. 139.
 Taf. IV, Fig. 19; Taf. V, Fig. 25.
 Trommelschlägerform. 20. 169. 824.
 Taf. V, Fig. 25.
 Tropengelatine. 195.
 Tropenmalaria. 789. 791.
 Tropfen, hängender, s. Hängender
 Tropfen.
 Trypanosomen. 804—810. 344. 776.
 Trypanosomiasis des Menschen. 809.
 Tsetsekrankheit. 807.
 Tuberculinum Kochii. 481.
 Tuberculose zoogléique. 500 ff.
 Tuberkelbacillen, zerriebene. 492.
 Tuberkelbacillus (Säugetiertuberku-
 lose). 440—494. Taf.
 VIII, Fig. 45—48.

- Tuberkelbacillus, Fundort. 440 — 443.
475—479.
- .. Verhältnis zum Bacillus der Hühnertuberkulose. 442.
493 ff.
- .. der menschlichen und der Rindertuberkulose. 443—448.
449. 454. 470. 485.
- .. Entstehung des Tuberkels, Histologie. 448—449.
Morphologie. 449.
- .. Verzweigung. 25. 449.
- .. künstliche Kultur. 449—455. 216. 257.
- .. Beeinflussung durch schädigende Momente; Resistenz. 455 ff. 39. 71. 833.
- .. Sporenbildung. 455 bis 456.
- .. Färbungsverhalten. 455—457. 165. 166.
167. 173.
- .. Säurefestigkeit. 458. 465.
- .. Fettgehalt. 459—460.
- .. Färbung von Sputumtrockenpräparaten. 457—458. 159.
- .. Zählung im Präparat. 465.
- .. Schnittfärbung. 468 bis 470. 159.
- .. Gramsche Färbung. 470. 174.
- .. Sporenfärbung. 470.
- .. Infektion. 470—477.
- .. toter, Wirkung auf den Organismus. 480.
- .. Virulenz. 452. 455. 487.
- .. Immunisierung. 486 bis 487. 490 ff.
- .. Serumtherapie. 491.
- Tuberkelbacillus, Agglutinierung. 489. 492 ff.
- .. Vorkommen ausserhalb des Körpers. 475—478. 270. 833.
- .. in der Nahrung. 477. 833.
- .. Unterscheidung von dem Leprabacillus. 165. 511.
- .. Unterscheidung von Smegmabacillen. 513.
- .. Zellsaft. 489.
- .. Eiterungserregung. 480. 723.
- Tuberkulin, altes. 479 ff.
.. neues (TR). 487.
- Tuberkuline. 88.
- Tuberkulingesetz. 485.
- Tuberkulinpräparate, neue. 486 ff.
- Tuberkulinprobe. 484.
- Tuberkuloplasmin. 489.
- Tuberkulose, experimentelle. 440. 470 ff.
.. kongenitale. 473 ff.
.. Feststellung der Ätiologie. 441—442.
- .. Diagnose. 458. 479. 484.
- .. Heilung. 479 ff.
- .. bei Kaltblütern. 443. 498 ff.
- Typhoplasmin. 539.
- Typhus abdominalis. 519. 345. 432.
.. recurrens. 774.
- Typhusähnliche Bakterienarten. 525.
- Typhusbacillus. 519—556. Taf. IX,
Fig. 49—52.
- .. Entdeckung. 519.
- .. Morphologie. 519 bis 520.
- .. Geisselfäden. 519. 17. 135. 139.
- .. Sporenbildung, Resistenz. 520.
- .. künstliche Kultur. 523—538. 228.
- .. Schwefelwasserstoffbildung. 75.
- .. Nitratreduktion. 83.
- .. saure Nährböden. 31.

- Typhusbacillus, Diagnose. 524—537.
 539 ff. 305 — 306.
 371.
 „ Verhalten gegen Des-
 infektionsmittel.
 521.
 „ Infektion, pathologi-
 scher Befund, Gift-
 bildung, Giftfesti-
 gung, Immunisie-
 rung. 537 ff. 540.
 547. 345. 655.
 „ Wirkung des Serums
 immunisierter Indi-
 viduen. 539—548.
 661.
 „ künstliche Immuni-
 sierung des Men-
 schen. 540.
 „ Grubersche Reak-
 tion. 371 ff. 541.
 „ Widalsche Reak-
 tion. 372 ff. 541.
 „ Vorkommen im Kör-
 per und ausserhalb
 desselben. 547 bis
 553. 280. 833.
 „ Giftbildung. 538.
 „ Nachweis im Wasser.
 551 ff. 280. 281. 305.
 „ Färbungsverhalten.
 520.
 „ Abtötung durch nor-
 males Blutserum.
 331.
 Typhusbekämpfung, Kochsche. 554.
 Typhusdiagnostikum. 544.
 Typhusrekonvalescenten, Blutserum.
 367. 539.
 Tyrosinase. 634.
 Überempfindlichkeit. 350. 355. 358.
 Übertragung der Bakterien auf Ver-
 suchstiere. 304 ff.
 Uhrschildchen. 96.
 Ulcus corneae serpens. 745. 750.
 „ molle. 769.
 Ultramikroskopische Teilchen. 95.
 Umfärbung. 120.
 Umzüchtung von Kulturen. 230.
 Unna, Antrocknungsmethode. 468 bis
 470. 152. 511.
 „ „ Kombinierung
 mit der Gram-
 schen Methode.
 179.
 „ Modifikation der Gramschen
 Methode. 179.
 Unterscheidungsgrenze. 94.
 Urin als Nährboden. 236. 586.
 Urotropin. 60.
 Urticaria. 604. 595.
 Urzeugung. 2.
 Ushinskysche Lösung. 215.
 Vaccin. 320.
 „ premier, deuxième. 325.
 Vaccine. 344.
 Vagina. Bakterien. 735.
 Vakuolen. 18. 802.
 Vakuum, Züchtung im. 247. 249.
 Vakuumapparate. 257.
 Variabilität der Form. 22.
 Varietäten, physiologische. 325.
 Varietätenbildung. 74.
 Vegetationskasten. 258.
 Vegetative Formen. 20.
 Verbände der Bakterienzellen. 13 ff.
 Verbandstoffe, Sterilisierung. 71. 45.
 Verbrennen der Kadaver. 38.
 Verdünnungen bei der Plattenmethode.
 220.
 Verdünnungsmethode. 184.
 „ (Lister). 185.
 „ (Soyka). 240.
 Vererbung der Immunität. 363. 364.
 Vermehrung. 12.
 Vernichtung der Entwicklungsfähig-
 keit. 34.
 „ von Bakterienkulturen.
 263.
 „ von Bakterien im Tier-
 körper. 327.
 Verquellung. 371.
 Verruga peruviana. 512.
 Versuchstiere. 304. 305. 310 ff.
 Verwesung. 80. 81. 294. 822.
 Verzweigung, falsche. 23. 24.

- Verzweigung bei Bakterien. 24. 26. 861.
- Vesuvius. 113.
- Vibrio aquatilis*. 686. 687. 688. Taf. XII, Fig. 67.
- .. aus Sputum. 701.
- .. *Berolinensis*. 688—691. 665. 680.
- .. von Bonhoff. 690.
- .. *Danubicus*. 686.
- .. der *Cholera asiatica*, s. *Cholera vibrio*.
- .. Deneke, s. Deneke.
- .. Dunbar. 690.
- .. Finkler, s. Finkler.
- .. *helkogenes*. 699.
- .. Ivánoff. 699. 370.
- .. von Kiessling. 687.
- .. Lissaboner. 700. 695.
- .. Metschnikoff. 680—685. 18. 22. 369. 397. 665. 692. Taf. XI, Fig. 65, 66.
- .. *Proteus*. 695.
- .. von Rénon. 686.
- .. *Romanus*. 699. 695.
- .. *Rugula*. 861. 26. 139. Taf. III, Fig. 15.
- .. *serpens*, s. *Spirillum serpens*.
- .. *taurinus*. 692.
- .. *terrigenus*. 700. Taf. XII, Fig. 68.
- .. *tonsillaris*. 702.
- .. von Weibel. 687.
- Vibrio septique*. 250; s. auch Malignes Ödem.
- Vibrionen. 14.
- .. aus Wasser. 684 ff.
- .. anderer Herstammung. 694 ff.
- .. choleraähnliche. 694.
- .. grosse, aus Heuinfus. 16. 139. Taf. III, Fig. 17.
- .. phosphoreszierende. 691.
- .. von Wernicke. 691.
- Vibrionensepticaemie. 683.
- Viktoriablau. 179.
- Vincent. Bacillus. 600.
- Violette Farbstoffe. 113. 138.
- Violetter Bacillus. 849.
- Virulenz. 321. 720.
- Vogelpest. 811.
- Vorkultur. 676—678. 679—681. 690. 859. 282.
- Vulvitis gangraenosa. 580.
- Wärmeentwicklung durch Bakterien. 74.
- Wärmeregulator. 258 ff.
- Wärmeschrank. 258.
- Wäschedesinfektion. 57. 583.
- Waschlauge als Desinfektionsmittel. 57.
- Wasser, destilliertes, Keimgehalt. 99.
- schädigende Wirkung auf Bakterien. 47.
- .. als Einschlussmittel. 119. 401. 402.
- .. Keimreichtum. 277.
- .. Reinigung. 285 ff.
- .. siedendes, Desinfektionskraft. 40.
- Einfluss auf Virulenz. 223.
- .. Untersuchung auf Cholera-bakterien. 678—681. 280.
- auf Typhus-bacillen. 551. 280. 524. 528.
- Wasserbakterien. 277.
- Wasserdampf als Desinfektionsmittel. 39 ff.
- Wasserentnahme zur Untersuchung. 271 ff.
- Wasserentziehung. 46. 47.
- Wassergehalt des Nährbodens. 27.
- Wasserimmersion. 93.
- Wasserleitung, Desinfektion. 286.
- Wassersterilisierung. 285.
- Wasserstoff als Stoffwechselprodukt. 75. 78.
- .. bei der Anaërobenkultur. 249 ff.
- Wasserstoffgärung. 842.
- Wasserstoffsuperoxyd. 63. 72.
- Wasseruntersuchung, bakteriologische. 270—288. 678—680. 525. 548. 551. 636. 825.

- Wasseruntersuchung, bakteriologische, Bedeutung. 283 ff.
 Wasserversorgung. 283 ff.
 Wasservibrionen. 684—695.
 Wattepfropf. 192. 222.
 Wechselfieber. 788.
 Weigert. Kernfärbung. 150.
 " Modifikation der Gram-
 schen Methode. 181.
 135.
 Weilsche Krankheit. 709.
 Wein, schleimige Gärung. 78.
 Weinhefe. 868.
 Weinsäure, s. Säure.
 Widalsche Reaktion. 541 ff. 372.
 Wildseuche. 613.
 Wirkungswert des Blutserums. 348.
 Wohnungsdesinfektion. 59. 62.
 Wolffhügelscher Kolonienzählappa-
 rat. 276.
 " " von Mie
 modifi-
 ziert. 276.
 Wollsortierer, Krankheit der. 409.
 Woolsorters disease. 409.
 Wuchsformen. 20.
 Wunddiphtherie. 580.
 Wunden, Desinfektion. 63.
 " granulierende. 309.
 Wurstvergiftung. 705.
 Wurzelbacillus. 822. 13. 293. Taf. I,
 Fig. 6; Taf. V, Fig. 27.
 Wurzelförmiger Bacillus, s. Wurzel-
 bacillus.
 Wurzelknöllchen der Leguminosen. 28.
 Xerosebacillus. 599. 715.
 Xylol. 117. 149.
 Xylol-Balsam. 117.
 Zählapparat zur Wasseruntersuchung.
 276.
 Zählplatten. 36.
 Zählung der Kolonien. 276—278.
 Zahnkaries. 318. 847.
 Zahnpulpa. 144. 319. 847.
 Zahnspirochaete. 670. 847. Taf. I,
 Fig. 1.
 Zecken. 800.
 Zelle, s. Bakterienzelle.
 Ziehlsche Lösung, s. Karbolfuchsin.
 Zomotherapie. 471.
 Zoogloea. 14. Taf. II, Fig. 11.
 Zucker, Vergärung durch Bakterien.
 78. 527 ff. 307.
 Züchtung der Bakterien. 183 ff.
 " künstliche, pathogener Bak-
 terien. 301—304.
 Zweigbildende Organismen. 8. 23 ff.
 Zweigbildung bei Bakterien, s. Ver-
 zweigung.
 Zweiteilung. 12.
 Zwischenkörper. 391.
 Zymase. 868.
 Zymotoxische Gruppen. 394.

Vorbemerkung zu den Tafeln.

Die folgenden Photogramme sind der grösseren Mehrzahl nach mikroskopische Vergrösserungen.

Was die starken Vergrösserungen, die Vergrösserungen mit dem Immersionssystem, angeht, so hat die Erfahrung ergeben, dass etwa eine 1000fache Vergrösserung die noch mit Vorteil zu benutzende Maximalleistung unserer besten modernen Instrumente repräsentiert. Geht man über die 1000fache Vergrösserung hinaus, so verliert das Bild an Schärfe und lässt keine Details erkennen, die nicht auch schon in dem 1000fach vergrösserten Bilde vorhanden wären. Die 1000fache Vergrösserung lässt sich aber nur für solche Präparate anwenden, die eine sehr dünne ebene Schicht repräsentieren: d. h. sie kann bei Bakterienaufnahmen nur für Deckglastrockenpräparate in Anwendung kommen. Die besondere Natur der Schnittpräparate bringt es mit sich, dass man hier mit Vorteil nicht über eine 500fache Vergrösserung hinausgehen kann.¹

Ein grosser Vorteil der 1000fachen Vergrösserung ist der, dass man die wirkliche Grösse der Objekte ohne Weiteres direkt mit dem Millimetermassstab feststellen kann. 1 mm auf dem Bilde entspricht $\frac{1}{1000}$ mm oder 1μ in der Wirklichkeit. Ausserdem fallen die relativen Grössenverhältnisse der verschiedenen bei einer und derselben Vergrösserung dargestellten Objekte ohne Weiteres ins Auge.

Die folgenden, bei 1000facher (Trockenpräparate) und bei 500-facher Vergrösserung (Schnittpräparate) aufgenommenen Photogramme sind mit dem Zeisschen 2 mm-Apochromat-System (Apertur 1,40),

¹ Unter Umständen können auch Ausnahmen von dieser Regel vorkommen. So ist z. B. auf Taf. XIII, Fig. 77, ein Schnittpräparat bei 1000facher Vergrösserung dargestellt. In diesem Falle erlaubte es die besonders günstige Lagerung der darzustellenden Details (Streptokokkenketten), die 1000fache Vergrösserung mit Vorteil anzuwenden.

dem für diese Zwecke besten System, welches wir heutzutage haben, hergestellt.

Ausser diesen sehr starken Vergrösserungen sind auch (je nach Bedürfnis) schwächere Vergrösserungen benutzt. Fig. 84 auf Taf. XIV (250 fach) und Fig. 86 auf Taf. XV (240 fach) wurden mit Zeiss DD, Fig. 32 auf Taf. VI (150 fach) mit Zeiss CC, Fig. 82 auf Taf. XIV (250 fach), Fig. 52 auf Taf. IX, Fig. 58 auf Taf. X, Fig. 63 und 64 auf Taf. XI, sowie Fig. 78 auf Taf. XIII (100 fach) mit Zeiss BB, Fig. 33 und 34 auf Taf. VI (43 resp. 40 fach) mit Zeiss AA, Fig. 26 auf Taf. V (25 fach) mit Zeiss aa aufgenommen.

Die Vergrösserungen sind übrigens sämtlich zuverlässig genau (unter Zugrundelegung eines Zeiss'schen Objektmikrometers) angegeben.

Ferner sind eine Reihe von Kulturen in natürlicher Grösse dargestellt. Diese Aufnahmen wurden teils mit einer gewöhnlichen achromatischen „Landschaftslinse“, teils mit einem Suterschen Aplanat hergestellt; beide Instrumente haben c. 17 cm Brennweite.

An den meisten Bildern (namentlich gilt dies für die schwachen Vergrösserungen) wird man mit schwacher Loupe mehr sehen als mit blossem Auge.

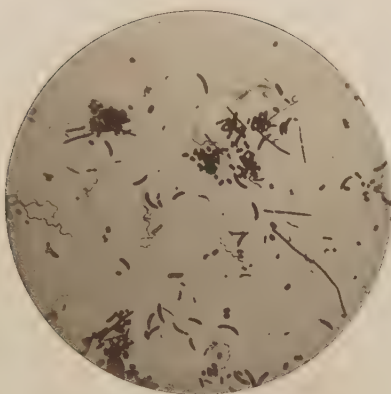
Die mikroskopischen Aufnahmen wurden z. T. bei Petroleumbeleuchtung, z. T. bei Beleuchtung mit Auer'schem Gasglühlicht gemacht. Nur bei der Aufnahme der Bilder Fig. 28 (Taf. V) und Fig. 39 (Taf. VII) kam eine intensivere Lichtquelle (Magnesium) zur Verwendung, da hier die Natur der Objekte (flüssige Tropfen) die bei den erstgenannten Lichtquellen nötige längere Exposition nicht gestattete.

Bei allen mikroskopischen Aufnahmen wurde das oben (p. 121 bis 123) entwickelte Princip der maximalen Beleuchtung zur Anwendung gebracht.

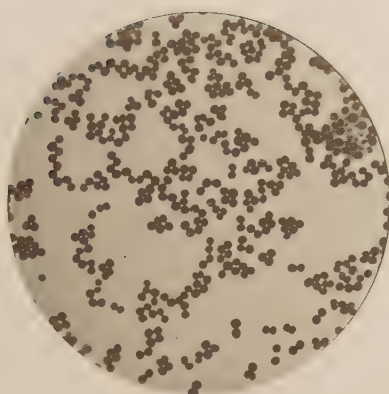
Die Aufnahmen in natürlicher Grösse wurden bei zerstreutem Tageslichte hergestellt.

Hervorgehoben sei noch, dass an keinem einzigen Bilde ein Strich oder ein Punkt Retouche angebracht worden ist. Man wird deshalb auch an manchen Bildern einzelne Fleckchen finden, [die der Geübte ohne Weiteres als zufällige Verunreinigungen, Plattenfehler etc. erkennt. Diese sind leider nicht immer zu vermeiden. Ich habe sie aber ohne Ausnahme stehen lassen, um meinen Photogrammen keine Spur ihrer Objektivität zu rauben.

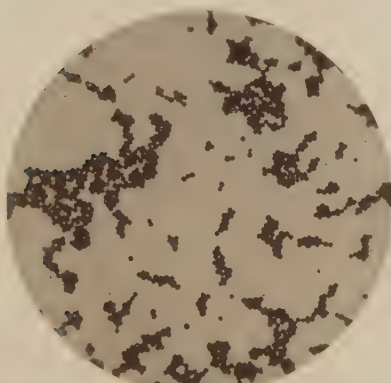
Der Verfasser.



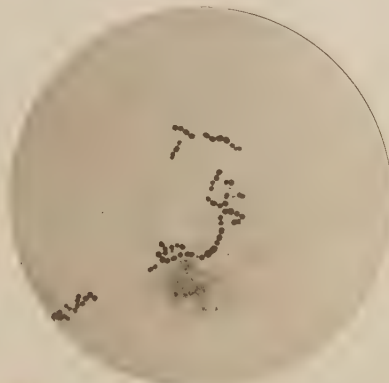
1. Bakteriengemisch aus der Mundhöhle. Deckglastrockenpräparat. Gentianaviolett. 1000 : 1.



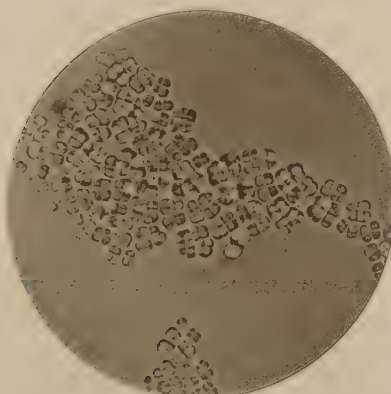
2. Grosse Mikroccocci aus Luft. Klatschpräparat von Gelatineplatte. Fuchsin. 1000 : 1.



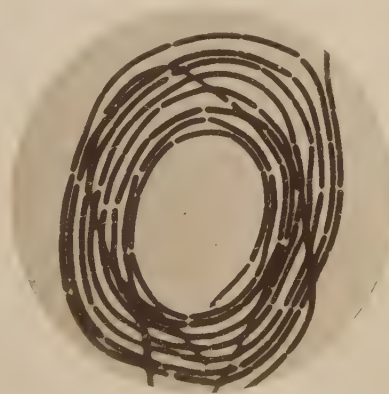
3. Staphylococcus pyogenes aureus. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



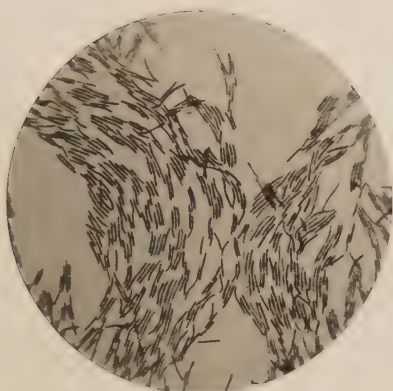
4. Streptococcus pyogenes in phlegmonösem Eiter. Deckglasausstrichpräparat. Methylenblau. 1000 : 1.



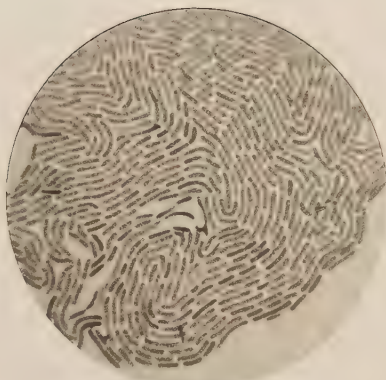
5. Gelbgrüne Sarcine aus Luft. Gelatinekultur. Deckglastrockenpräparat, ungefärbt in Wasser eingeschlossen. 1000 : 1.



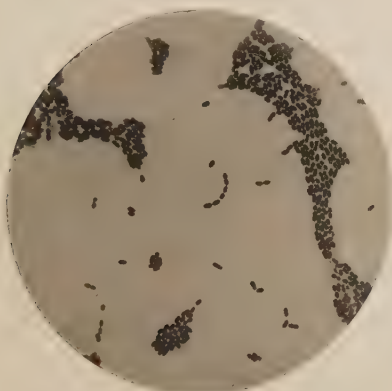
6. Grosse Bacillen („Wurzelbacillus“) aus Erde. Klatschpräparat von Gelatineplatte. Fuchsin. 1000 : 1.



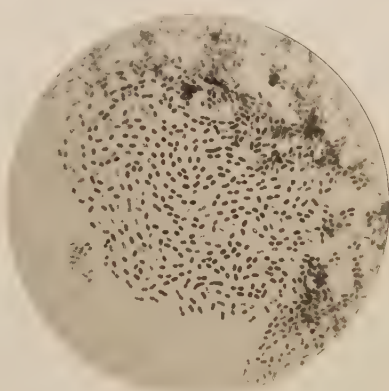
7. Schmale Bacillen aus Wasser. Klatschpräparat von Gelatineplatte. Fuchsin. 1000 : 1.



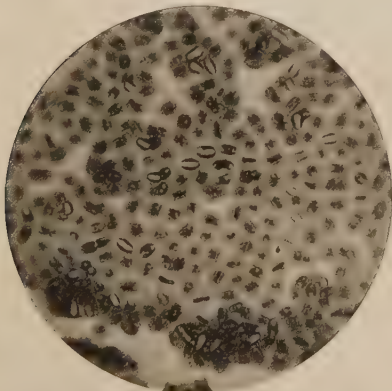
8. Grosse Bacillen aus Strohinfus. Klatschpräparat von Gelatineplatte. Viele Zellen mit Krümmungen in Folge der Lagerung. Fuchsin. 1000 : 1.



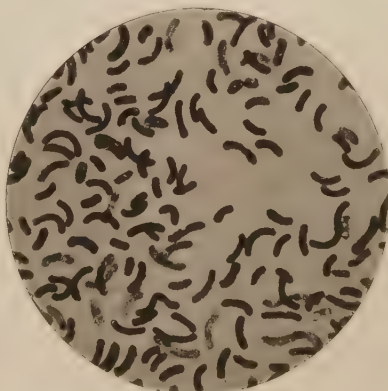
9. Milchsäurebacillus (Erreger der spontanen Milchgärung). Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



10. Bacillus prodigiosus. Klatschpräparat von Gelatineplatte. Fuchsin. 1000 : 1.



11. Bacillen-Zoogloea aus faulem Pflanzeninfus. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



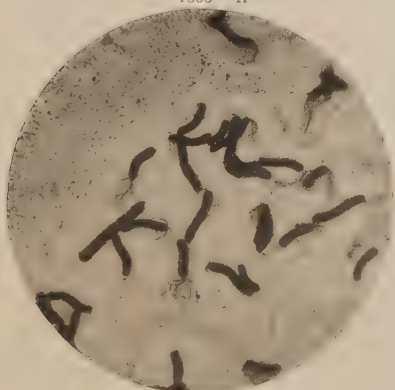
12. Spirillum Undula. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



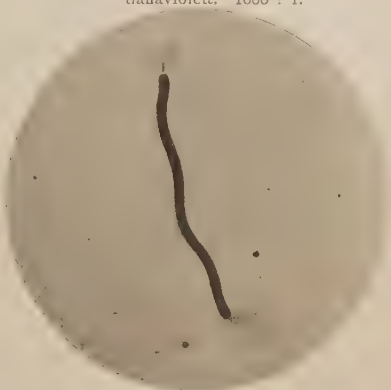
13. Bakteriengemisch (*Spirillum Undula* und Bacillen mit Geisseln) aus faulendem Strohinfus. Deckglas-trockenpräparat, ungefärbt in Luft eingeschlossen. 1000 : 1.



14. *Spirillum Undula* mit Geisselbüscheln, aus faulendem Strohinfus. Deckglas-trockenpräparat. Gebeizt mit Ferrotannatfuchsin, gefärbt mit Gentianaviolett. 1000 : 1.



15. *Vibrio Rugula* mit Geisselbüscheln. Agarkultur. Deckglas-trockenpräparat. Präparation wie bei Fig. 14. 1000 : 1.



16. *Spirillum serpens* (*Vibrio serpens*) mit Geisselbüscheln, aus faulendem Kanalwasser. Deckglas-trockenpräparat. - Gebeizt mit Ferrotannatfuchsin, gefärbt mit Fuchsin. 1000 : 1.



17. Grosse Vibrionen mit Geisseln, aus Heuinfus. Deckglasausstrichpräparat. Präparation wie bei Fig. 16. 1000 : 1.



18. Bacillen mit Geisselbüscheln, aus faulendem Strohinfus. Deckglas-trockenpräparat. Präparation wie bei Fig. 16. 1000 : 1.



19. Trommelschlägerbacillen mit Geisseln. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Gebeizt mit Ferrotannatfuchsin, gefärbt mit Fuchsin. 1000 : 1.



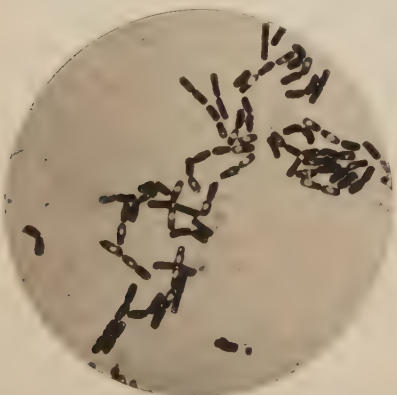
20. *Proteus vulgaris* mit Geisseln. Agarkultur, Deckglastrockenpräparat. Präparation wie bei Fig. 19. 1000 : 1.



21. Bewegliche *Sarcine* mit Geisseln. Agarkultur. Deckglasausstrichpräparat. Präparation wie bei Fig. 19. 1000 : 1.



22. *Staphylococcus cereus albus*. Agarkultur. Deckglasausstrichpräparat. (Schleimfadenbildung beim Ausstrich). 1000 : 1.



23. *Bacillus subtilis* (Heubacillus) mit Sporen. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. (Sporen ungefärbt). 1000 : 1.

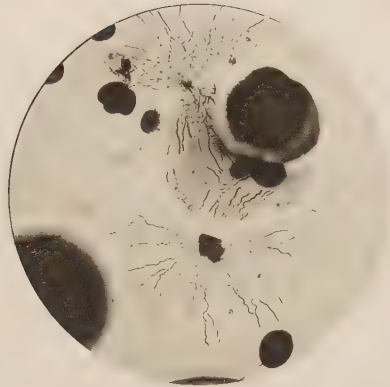


24. *Bacillus subtilis* (Heubacillus) mit Sporen. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Die Sporen mit Fuchsin, die übrige Bacillensubstanz mit Methylenblau gefärbt. 1000 : 1.

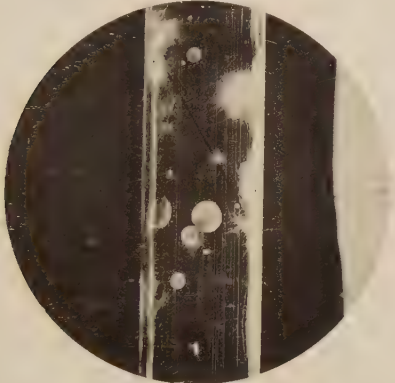




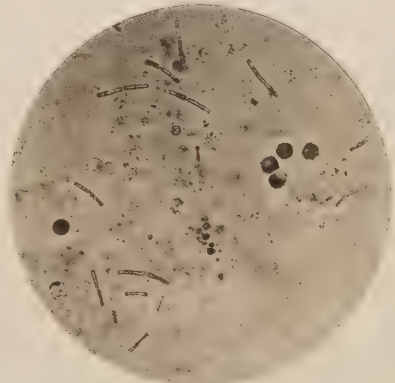
25. Bacillus mit endständigen Sporen. (Trommelschlägerform), aus Wasser. Agarkultur. Deckglas-trockenpräparat. Die Sporen mit Fuchsin, die übrige Bacillensubstanz mit Methylenblau gefärbt. 1000 : 1.



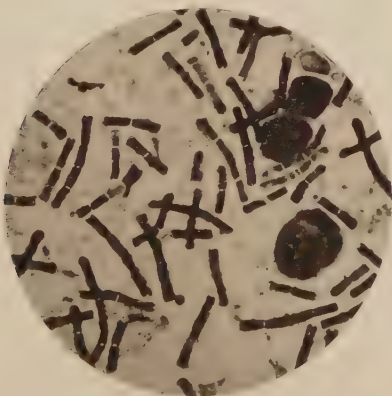
26. Gelatineplattenkultur mit Heustaub angelegt. Nach 2 tägigem Wachstum bei Zimmertemperatur. 25 : 1.



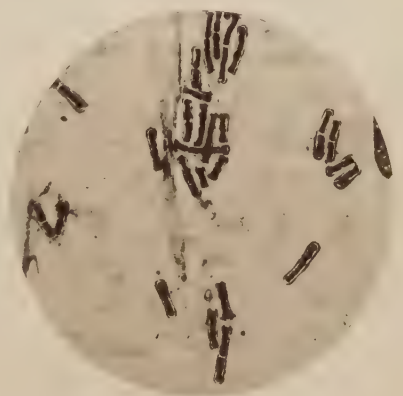
27. Gelatine-Rollröhrchen-Kultur, mit Gartenerde angelegt. Nach 2 tägigem Wachstum bei Zimmertemperatur. 1 : 1.



28. Lebende Milzbrandbacillen. Hängender Wassertropfen, geimpft mit Milzsaft der Milzbrandmaus. 500 : 1.



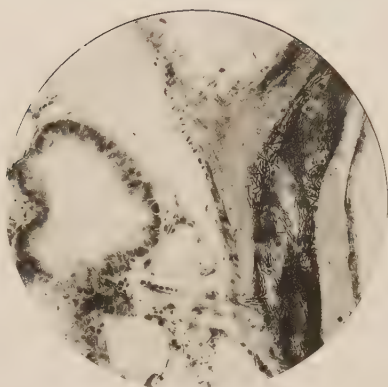
29. Milzbrand. Maus. Milz. Deckglasausstrichpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



30. Milzbrand. Maus. Milz. Deckglasausstrichpräparat. John'sche Kapseldarstellungsmethode. 1000 : 1.



31. Milzbrand. Maus. Milz. Schnitt. Die Kerne mit Pikrokarmín, die Bacillen nach Gram-Günther gefärbt. 500 : 1.



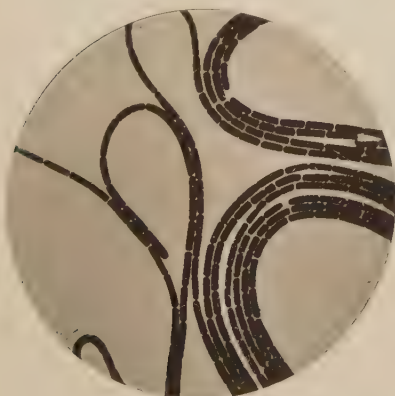
32. Milzbrand. Maus. Lunge. Schnitt. Methylenblau. 150 : 1.



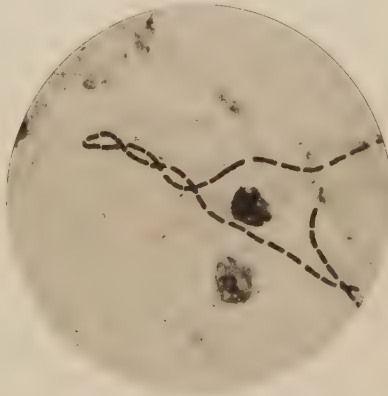
33. Milzbrandbacillen. Gelatineplattenkolonie, 3 Tage alt. 43 : 1.



34. Milzbrandbacillen. Gelatineplatten-Oberflächen-Strichkultur, 48 Stunden alt. 40 : 1.



35. Milzbrandbacillen. Klatschpräparat von der in Fig. 34 dargestellten Plattenkultur. Fuchsin. 1000 : 1.



36. Abgeschwächter Milzbrand. Maus. Milz. Deckglasausstrichpräparat. Methylenblau. 1000 : 1.



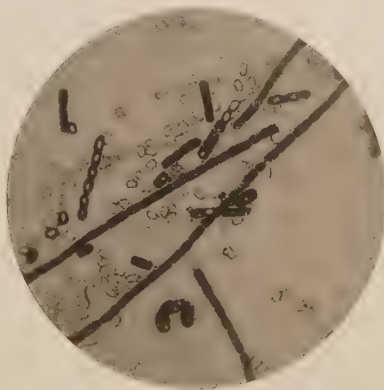
37. Miltbrandbacillen. Involutionsformen. Kartoffelkultur. Deckglastrockpräparat. Gentianaviolett. 1000 : 1.



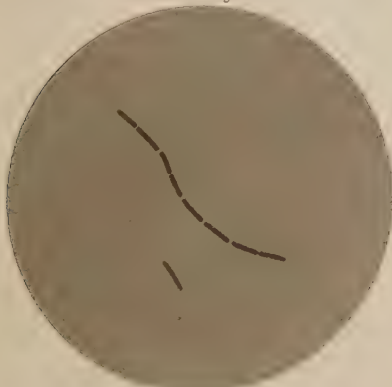
38. Miltbrandbacillen. Gelatinestichkultur nach 7 tägigem Wachstum bei Zimmertemperatur. 1 : 1.



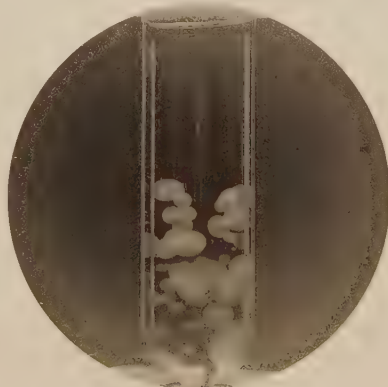
39. Miltbrandbacillenfäden mit Sporen, lebend. Hängender Bouillontropfen, geimpft mit Blut der Miltbrandmaus. Nach 24 stündigem Wachstum bei 28° C. 500 : 1.



40. Miltbrandbacillenfäden, z.T. mit Sporen. Agarkultur. Deckglastrockpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



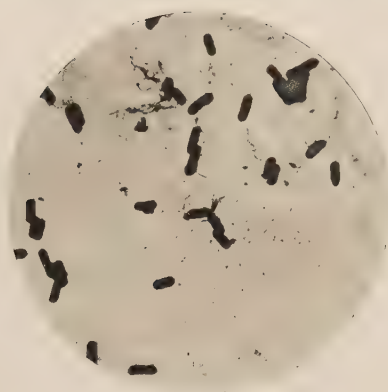
41. Bacillus des malignen Oedems. Meerschweinchen. Oedemflüssigkeit. Deckglastrockpräparat. Methylenblau. 1000 : 1.



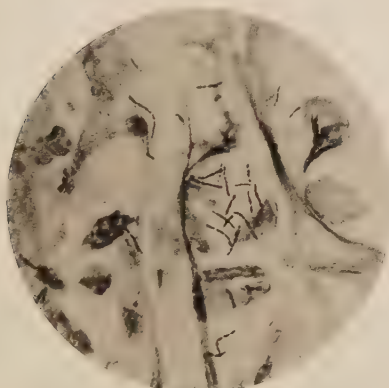
42. Bacillen des malignen Oedems. Kolonien im Innern von Traubenzuckergelatine, 44 Stunden nach der Verteilung von Oedemsaft der Maus in dem Nährboden. 1 : 1.



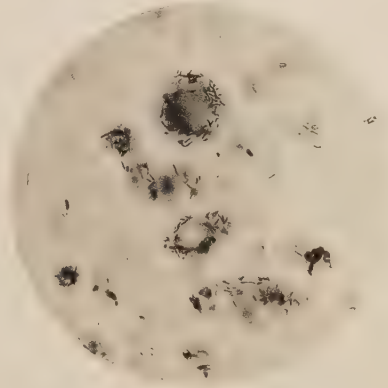
43. Tetanusbacillen mit Sporen. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



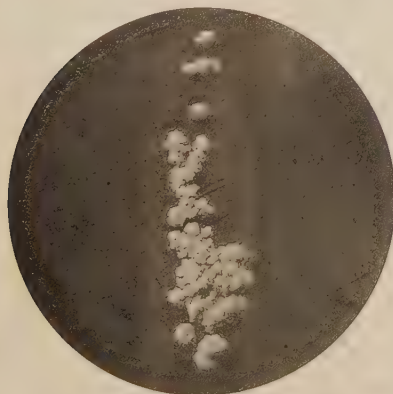
44. Rauschbrandbacillen mit Geisseln. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Gebeizt mit Ferrotannatfuchsin, gefärbt mit Fuchsin. 1000 : 1.



45. Tuberkelbacillen in phthisischem Sputum. Deckglasausstrichpräparat. Die Tuberkelbacillen mit Fuchsin, das Uebrige mit Methylenblau gefärbt. 1000 : 1.



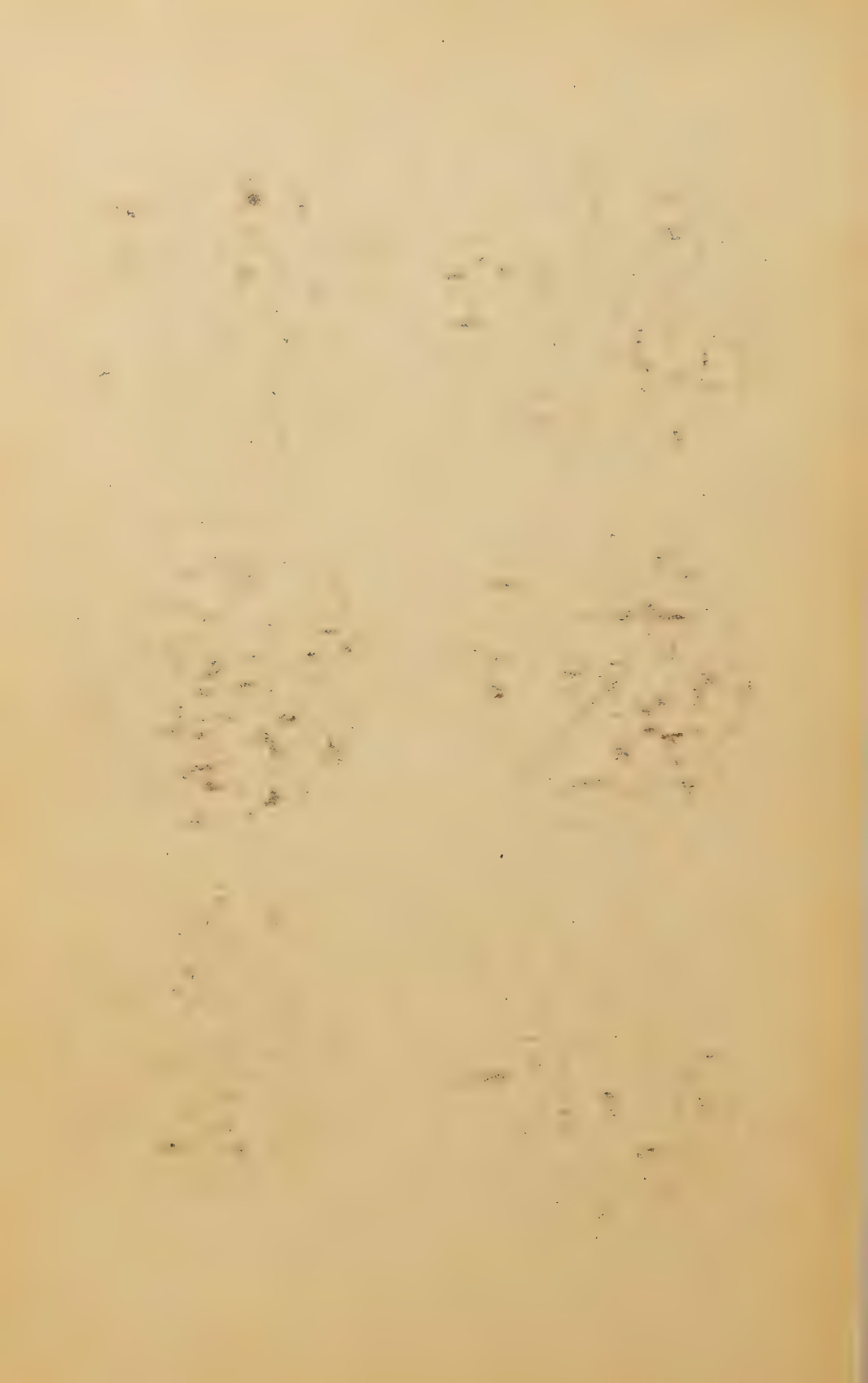
46. Tuberkulöse Riesenzellen. Pferd. Lymphdrüse. Schnitt. Die Tuberkelbacillen mit Fuchsin, das Uebrige mit Methylenblau gefärbt. 500 : 1.

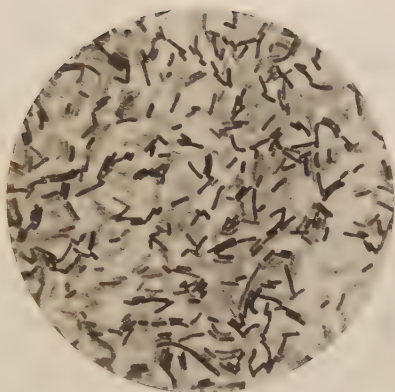


47. Tuberkelbacillen. Oberflächenkultur auf Glycerin-Agar nach 28 tägigem Wachstum bei 38° C. 1 : 1.

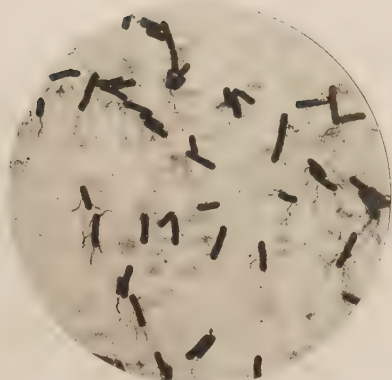


48. Leprabacillen. Mensch. Hautknoten. Deckglasausstrichpräparat. Die Leprabacillen mit Fuchsin, das Uebrige mit Methylenblau gefärbt. 1000 : 1.

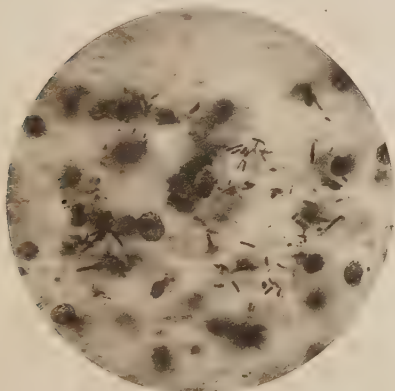




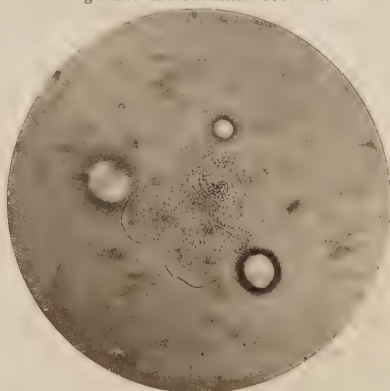
49. Typhusbacillen. Klatschpräparat von Gelatineplatte. Fuchsin. 1000 : 1.



50. Typhusbacillen mit Geisseln. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Gebeizt mit Ferrotannatfuchsin, gefärbt mit Fuchsin. 1000 : 1.



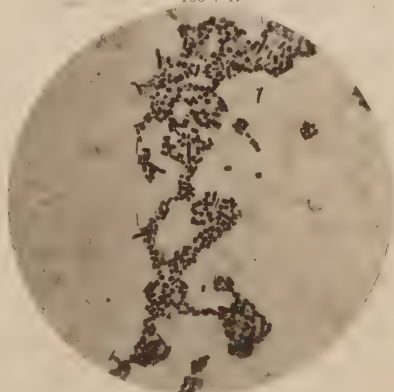
51. Typhusbacillen. Mensch. Leber. Schnitt. Fuchsin. 500 : 1.



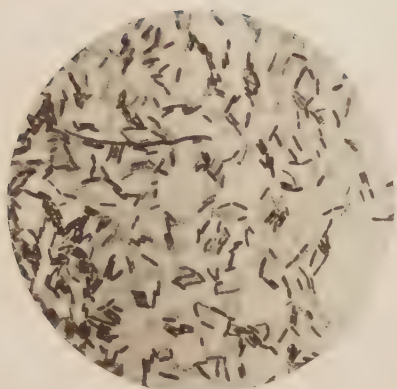
52. Eine oberflächliche und mehrere tiefer liegende Kolonien des Typhusbacillus auf der Gelatineplatte nach 2 tägigem Wachstum bei Zimmertemperatur. 100 : 1.



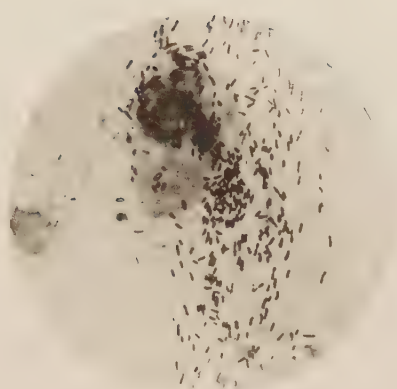
53. Bacterium coli commune mit Geisseln. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Gebeizt mit Ferrotannatfuchsin, gefärbt mit Gentianaviolett. 1000 : 1.



54. Bacillus enteritidis Gärtner. Gelatinekultur. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



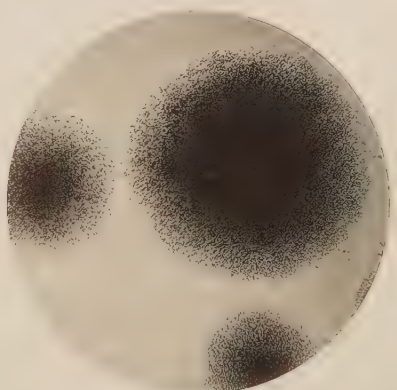
55. Rotzbacillen. Agarkultur. Deckglasausstrichpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



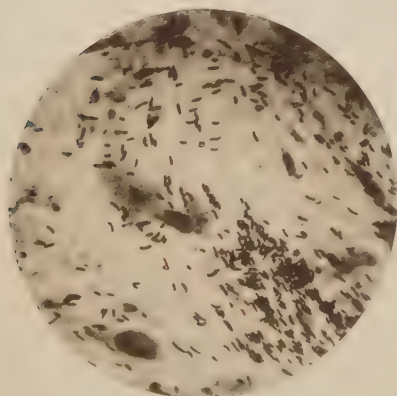
56. Influenzabacillen in menschlichem Lungenauswurf. Deckglasausstrichpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



57. Diphtheriebacillen. Agarkultur. Deckglas trockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



58. Diphtheriebacillen. Oberflächliche Kolonien auf der Agarplatte nach 18 stündigem Wachstum bei 37° C. 100 : 1.



59. Cholera vibrien in Darmentleerungen des cholerakranken Menschen. Deckglasausstrichpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



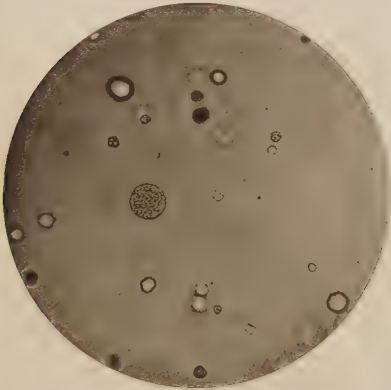
60. Cholera vibrien. Involutionsformen. Gelatine-kultur. Deckglasausstrichpräparat. Gentianaviolett. 1000 : 1.



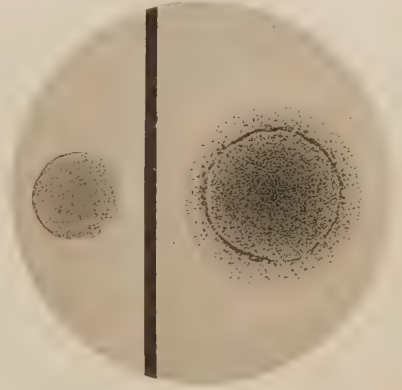
61. Cholera vibrien mit Geißeln. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Gebeizt mit Ferrotannatfuchsin, gefärbt mit alkalischem Anilinfuchsin. 1000 : 1.



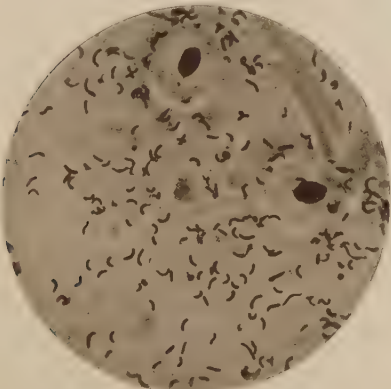
62. Cholera vibrien mit Geißeln und Hüllen. Agarkultur. Deckglastrockenpräparat. Gebeizt mit Ferrotannatfuchsin, gefärbt mit Gentianaviolett. 1000 : 1.



63. Cholera vibrien-Kolonien auf der Gelatineplatte nach 30 stündigem Wachstum bei Zimmertemperatur. 100 : 1.



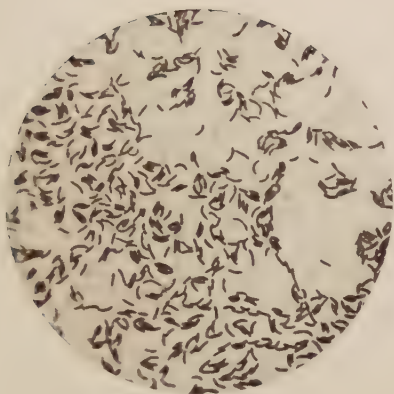
64. Cholera vibrien. Links eine Gelatineplattenkolonie nach 48 stündigem, rechts eine solche nach 72 stündigem Wachstum bei Zimmertemperatur. Beide 100 : 1.



65. *Vibrio Metschnikoff*. Taube. Muskelsaft von der Infektionsstelle. Deckglasausstrichpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



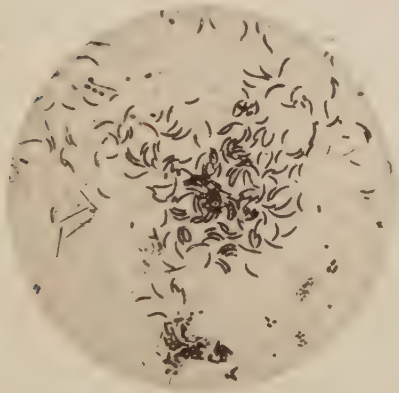
66. *Vibrio Metschnikoff*. Junge Agarkultur, durch Verimpfung alter, meist aus degenerierten Zellen bestehender Agarkultur erhalten. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



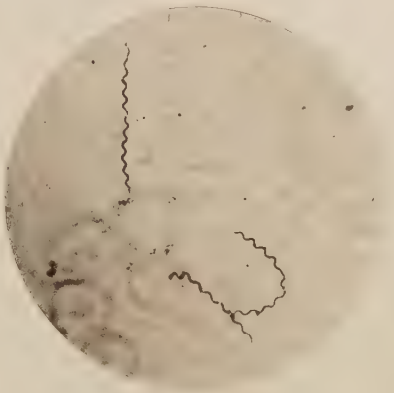
67. *Vibrio aquatilis* Günther. Agarkultur. Deck-
glastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



68. *Vibrio terrigenus* Günther. Klatschpräparat
von Gelatineplatte. Fuchsin. 1000 : 1.



69. Kommabacillen (*Spirillum sputigenum*) aus der
Mundhöhle. Deckglasausstrichpräparat. Gentiana-
violett. 1000 : 1.



70. Recurrensspirillen. Mensch. Blut. Deckglas-
ausstrichpräparat. Isolierte Bakterienfärbung nach
Günther. Fuchsin. 1000 : 1.

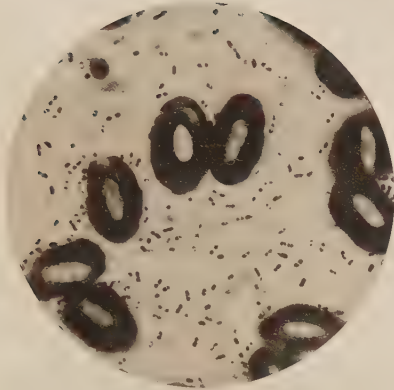


71. Mäusesepticaemiebacillen. Maus. Leber. Deck-
glasausstrichpräparat. Gram'sche Färbung. 1000 : 1.

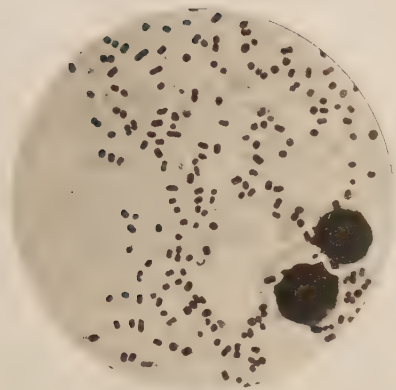


72. Mäusesepticaemiebacillen. Gelatinestichkultur
nach 6 tägig. Wachstum bei Zimmertemperatur. 1 : 1.

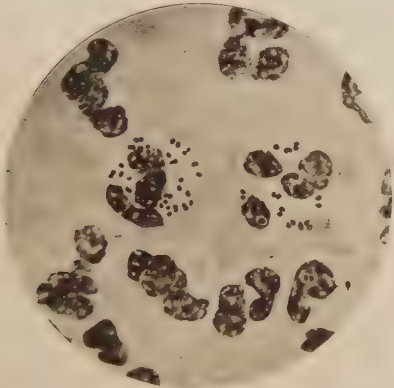




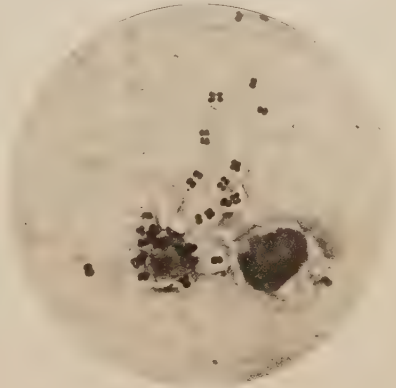
73. Hühnercholerabacillen. Taube, Herzblut. Deckglastrockenpräparat. Eosin, Methyleneblau. 1000 : 1.



74. Pestbacillen. Femoralbubo der menschlichen Leiche. Deckglasaussstrichpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



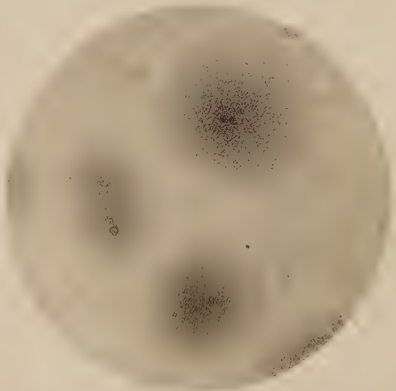
75. Gonorrhoeokokken. Trippereiter. Deckglasaussstrichpräparat. Methyleneblau. 1000 : 1.



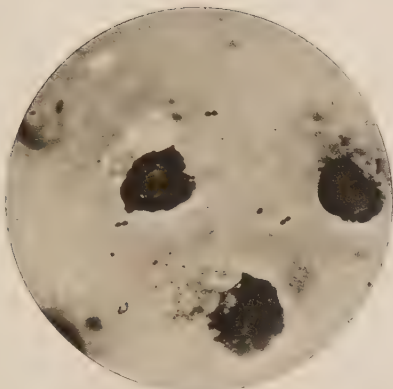
76. Micrococcus tetragenus. Maus. Milz. Deckglasaussstrichpräparat. Gentianaviolett. 1000 : 1.



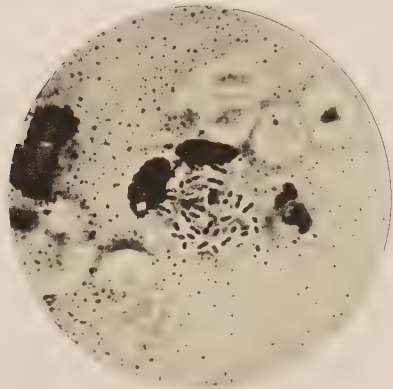
77. Erysipelstreptokokken. Mensch. Hautschnitt. Die Kerne mit Pikrokarmmin, die Kokken nach Gram-Günther gefärbt. 1000 : 1.



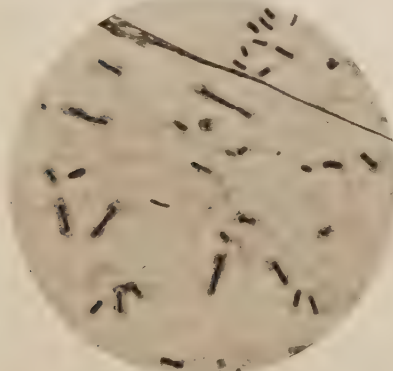
78. Streptococcus pyogenes. Oberflächliche Kolonien auf der Agarplatte nach 18 stündigem Wachstum bei 37° C. 100 : 1.



79. *Diplococcus pneumoniae* in menschlichem, pneumonischem Sputum. Deckglasausstrichpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



80. *Diplococcus pneumoniae*. Durch Punktion mit der Pravaz'schen Spritze entnommener Lungensaft vom lebenden Pneumoniker. Deckglasausstrichpräparat. Gentianaviolett. 1000 : 1.



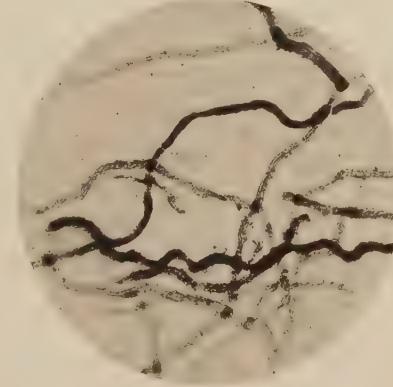
81. *Bacillus pneumoniae* mit Kapseln. Pleurasafte der intrapleural infizierten Maus. Deckglasausstrichpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



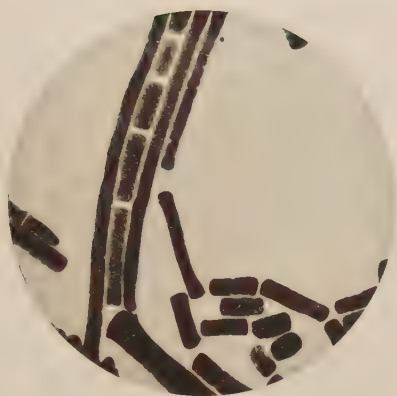
82. *Actinomyces bovis*. Rind. Zungentumor. Schnitt. Färbung nach Gram-Günther. 250 : 1.



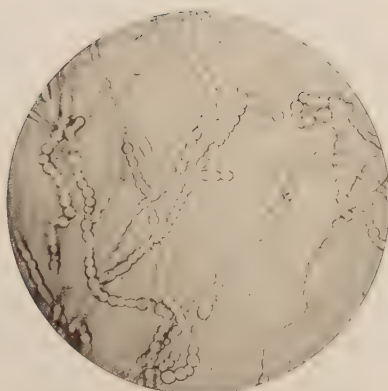
83. *Streptothrix* aus Wasser. Gelatinekultur. Deckglastrockenpräparat. Fuchsin. 1000 : 1.



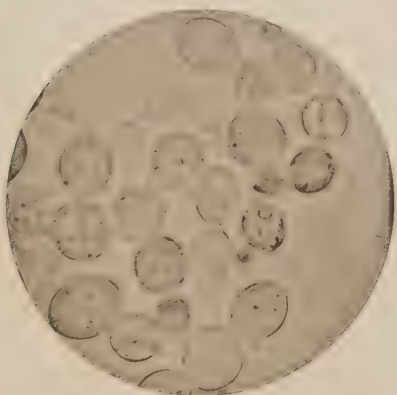
84. *Crenothrix* aus Wasser. Lebend, in Wasser eingeschlossen, photographiert. 250 : 1.



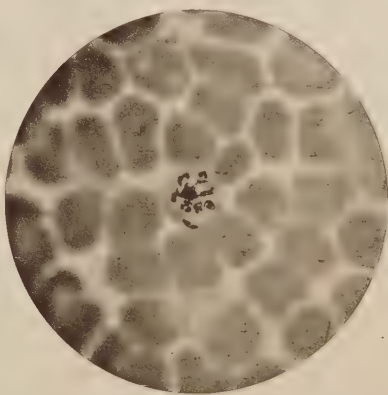
85. *Oidium lactis*. Klatschpräparat von Gelatineplatte. Fuchsin. 1000 : 1.



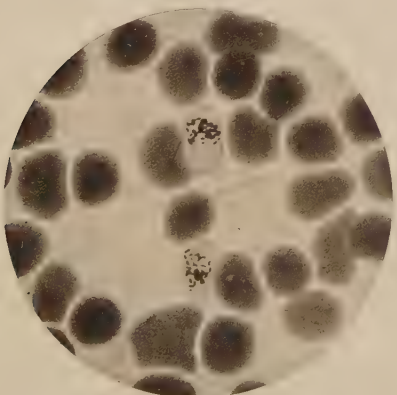
86. *Herpes tonsurans*-Pilz. Agarplattenkultur. Mit Deckglas bedeckt und direkt photographiert. 240 : 1.



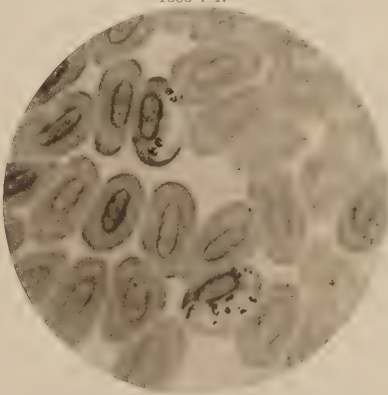
87. Hefe (Sprosspilz) aus Weissbier. Ohne Zusatz lebend photographiert. 1000 : 1.



88. Malaria. Menschliches Blut. Parasit des Quartanfiebers, in Sporulation begriffen. Deckglas trockenpräparat. Färbung nach Romanowsky. 1000 : 1.



89. Malaria. Menschliches Blut. Halbmondförmige Parasiten. Deckglas trockenpräparat. Färbung nach Romanowsky. 1000 : 1.



90. *Halteridium* in Sperlingsblut. Deckglas trockenpräparat. Färbung nach Romanowsky. 1000 : 1.

